

Rec'd PCT/PTO 13 JUL 2004

10/501487
PCT/JPO3/05689

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

07.05.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日
Date of Application:

2002年 5月 8日

REC'D 27 JUN 2003

出 願 番 号
Application Number:

特願2002-133284

[ST.10/C]:

[JP2002-133284]

出 願 人
Applicant(s):

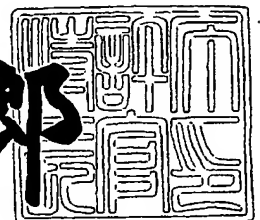
松下電器産業株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 6月12日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3045724

BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願

【整理番号】 2032440131

【提出日】 平成14年 5月 8日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 G01N 21/64

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府門真市大字門真 1 0 0 6 番地 松下電器産業株式
会社内

【氏名】 大嶋 光昭

【特許出願人】

【識別番号】 000005821

【氏名又は名称】 松下電器産業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100078282

【弁理士】

【氏名又は名称】 山本 秀策

【代理人】

【識別番号】 100062409

【弁理士】

【氏名又は名称】 安村 高明

【代理人】

【識別番号】 100107489

【弁理士】

【氏名又は名称】 大塩 竹志

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 001878

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【物件名】 委任状 1

【援用の表示】 平成 1 4 年 4 月 2 3 日付で提出の包括委任状

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 生体分子基板ならびにそれを利用した検査および診断の方法および装置

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 生体分子基板を製造する方法であって、

1) 1 セットの生体分子および基板を提供する工程：

2) 前記セットの生体分子の各々の生体分子種ごとにマイクロカプセル化する工程；

3) マイクロカプセル化された前記生体分子を、前記基板に吹き付ける工程、を包含する、方法。

【請求項 2】 生体分子チップであって、

基板：および

前記基板に配置された生体分子とチップ属性データと、を備え、

前記チップ属性データが、前記生体分子と同じ領域に配置されている、生体分子チップ。

【請求項 3】 生体分子チップであって、

1) 基板；および

2) 前記基板に配置された生体分子、

を備え、前記生体分子のスポットの間隔は、少なくとも 1 つの等間隔でない間隔を含み、前記等間隔でない間隔から、前記生体分子のスポットのアドレスが特定可能である、生体分子チップ。

【請求項 4】 生体分子チップであって、

1) 基板；および

2) 前記基板に配置された生体分子、

を備え、前記生体分子は、弁別可能な第 1 の生体分子と第 2 の生体分子とを含み、前記第 1 の生体分子のスポットと、前記第 2 の生体分子のスポットとのスポット配列状態から、前記生体分子のアドレスが特定可能である、

生体分子チップ。

【請求項 5】 生体分子チップであって、

1) 基板；および

2) 前記基板に配置された生体分子、

を備え、前記基板における前記生体分子のスポットの裏側に、属性データが格納されたスポットが配置される、

生体分子チップ。

【請求項 6】 生体分子チップであって、

1) 基板；

2) 前記基板に配置された生体分子；および

3) データ記録領域

を備える、生体分子チップ。

【請求項 7】 生体分子チップの標識を検出する方法であって、

1) 少なくとも 1 つの標識された生体分子が配置された生体分子チップを提供する工程；

2) 前記生体分子チップ上の前記生体分子を検出する検出素子を順次切り替える工程；および

3) 前記検出素子で検出された信号を同定する工程、
を包含する、方法。

【請求項 8】 生体の情報を検査する方法であって、

1) 前記生体からの生体分子試料を提供する工程；

2) 請求項 3 または 4 に記載の生体分子チップを提供する工程；

3) 前記生体分子試料と前記生体分子チップとを接触させ、前記生体分子試料と前記生体分子上に配置された生体分子との間の相互作用を生じさせる条件下に置く工程；および

4) 前記生体分子に起因する信号および前記相互作用に起因する信号を検出する工程であって、前記信号は、前記生体の少なくとも 1 つの情報パラメータの指標であり、前記信号は前記等間隔でない間隔または前記スポット配列状態から割り当てられたアドレスに関連づけられる、工程、

を包含する、方法。

【請求項 9】 被験体を診断する方法であって、

- 1) 前記被験体からの試料を提供する工程；
 - 2) 請求項 3 または 4 に記載の生体分子チップを提供する工程；
 - 3) 前記試料と前記生体分子チップとを接触させ、前記試料と前記生体分子上に配置された生体分子との間の相互作用を生じさせる条件下に置く工程；
 - 4) 前記生体分子に起因する信号および前記相互作用に起因する信号を検出する工程であって、前記信号は、前記被験体の少なくとも 1 つの診断指標であり、前記信号は前記等間隔でない間隔または前記スポット配列状態から割り当てられたアドレスに関連づけられる、工程；および
 - 5) 前記信号から前記診断指標を判定する工程、
- を包含する、方法。

【請求項 10】 生体の情報の検査装置であって、

- 1) 請求項 3 または 4 に記載の生体分子チップ；
 - 2) 前記生体分子チップに流体連絡する試料注入部；
 - 3) 前記生体分子上に配置された生体分子と、前記試料注入部から注入される生体分子試料との接触および相互作用を制御する反応制御部；および
 - 4) 前記相互作用に起因する信号を検出する検出部であって、前記信号は、前記生体の少なくとも 1 つの情報パラメータの指標であり、前記信号は前記等間隔でない間隔または前記スポット配列状態から割り当てられたアドレスに関連づけられる、検出部、
- を備える、検査装置。

【請求項 11】 被験体の診断装置であって、

- 1) 請求項 3 または 4 に記載の生体分子チップ；
- 2) 前記生体分子チップに流体連絡する試料注入部；
- 3) 前記生体分子上に配置された生体分子と、前記試料注入部から注入される生体分子試料との接触および相互作用を制御する反応制御部；
- 4) 前記生体分子に起因する信号および前記相互作用に起因する信号を検出する検出部であって、前記信号は、前記生体の少なくとも 1 つの情報パラメータの

指標であり、前記信号は前記等間隔でない間隔または前記スポット配列状態から割り当てられたアドレスに関連づけられる、検出部；および

5) 前記信号から前記診断指標を判定する、判定部、
を備える、診断装置。

【請求項 1 2】 生体検査システムであって、

A) 主サブシステムであって、

1) 請求項 3 または 4 に記載の生体分子チップ；

2) 前記生体分子チップに流体連絡する試料注入部；

3) 前記生体分子上に配置された生体分子と、前記試料注入部から注入される生体分子試料との接触および相互作用を制御する反応制御部；

4) 前記生体分子に起因する信号および前記相互作用に起因する信号を検出する検出部であって、前記信号は、前記生体の少なくとも 1 つの情報パラメータの指標であり、前記信号は前記等間隔でない間隔または前記スポット配列状態から割り当てられたアドレスに関連づけられる、検出部；および

5) 信号を送受信する送受信部、
を備える、主サブシステム；ならびに

B) 副サブシステムであって、

1) 信号を送受信する送受信部；および

2) 前記主サブシステムから受信した前記信号から検査値を算出する、検査部、

を備える、副サブシステム、
を備え、

前記主サブシステムと、前記副サブシステムとは、ネットワークで接続されている、

生体検査システム。

【請求項 1 3】 被験体の診断システムであって、

A) 主サブシステムであって、

1) 請求項 3 または 4 に記載の生体分子チップ；

2) 前記生体分子チップに流体連絡する試料注入部；

3) 前記生体分子上に配置された生体分子と、前記試料注入部から注入される生体分子試料との接触および相互作用を制御する反応制御部；

4) 前記生体分子に起因する信号および前記相互作用に起因する信号を検出する検出部であって、前記信号は、前記生体の少なくとも1つの情報パラメータの指標であり、前記信号は前記等間隔でない間隔または前記スポット配列状態から割り当てられたアドレスに関連づけられる、検出部；および

5) 信号を送受信する送受信部、

を備える、主サブシステム；ならびに

B) 副サブシステムであって、

1) 信号を送受信する送受信部；および

2) 前記主サブシステムから受信した前記信号から前記診断指標を判定する

、判定部、

を備える、副サブシステム、

を備え、

前記主サブシステムと、前記副サブシステムとは、ネットワークで接続されている、

診断システム。

【請求項 1 4】 生体の情報を検査する検査装置であって、

基板の台；および

前記基板上に配置された複数の同じ種類の生体分子群；

前記基板を移動させる移動手段；

検査すべき試料を標識する蛍光物質を励起させるための光源；

前記光源からの光を集束させる光学手段、

を備え、

間欠発光信号に応じて前記光源を間欠発光させることにより前記蛍光物質を励起させ、

前記間欠発光信号の休止期間中に光検知部により前記蛍光物質からの蛍光を検出し、

前記DNA群の配置から識別情報を再生し、

蛍光を発している前記生体分子群を識別すること、
を特徴とする、検査装置。

【請求項 1 5】 生体の情報を検査する装置を製造するための、請求項 2 ～ 6 に記載の生体分子チップの使用。

【請求項 1 6】 被験体を診断する装置を製造するための、請求項 2 ～ 6 に記載の生体分子チップの使用。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

【発明の属する技術分野】

本発明は、生体分子（例えば、DNA、RNA、タンパク質、有機低分子（リガンドなど）、糖、脂質など）の情報を検出する検査用の基板、生体分子チップおよびこれを利用した検出装置ならびに検査（スクリーニングを含む）および診断方法に関する。

【 0 0 0 2 】

【従来の技術】

近年、遺伝子に関する科学技術は予想以上にめざましく進歩している。遺伝子情報の検出・解析・遺伝子情報を観測する方法の一つとして、生体分子チップ（DNAチップ、バイオチップ、マイクロアレイ、プロテインチップなどを含む）といった装置およびそれを用いた検査方法が近年注目されている。これらはガラスやシリコンの基板の上に多数の異なった cDNA、ゲノムDNAのようなDNA、RNA、PNA等の核酸、またはペプチドが高密度にスポット状に配列されて固定されている。この基板上において、検査対象のサンプルDNAの断片に蛍光体物質もしくは同位元素等の標識物質をつけた標識DNAと、キャプチャーDNAとをハイブリダイズさせるか、または検査対象のサンプルポリペプチドまたはリガンドとタンパク質との相互作用を利用して結合させる。各々のスポットの標識DNAまたは標識ペプチドからの蛍光を検出器により、または放射能を放射線測定器により検出することにより、標識DNAまたは標識ペプチドのスポットの配置情報を得る。このデータを解析することにより、試料のDNAの遺伝子情報を得ることができる。

DNAチップ等を用いた遺伝子検出法は、遺伝子の解析により疾患の診断や生物の分析などに将来広く使われる可能性を秘めている。チップを用いた応用例としては、コンピトリアルケミストリのような化合物ライブラリーのスクリーニングなどもあり、その汎用性も注目されている。

【0003】

しかし、こういった生体分子チップは、現在の方法では製造に高精度な設備を必要とするため、検出基板のコストが高いという問題があった。また、標識DNAの検出装置は高い精度が必要なため、小規模な事業体や医院への普及は困難であった。また、大量のデータ処理にも不向きであり、簡便でかつ能率よくデータ処理することができる基板またはチップが待望されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

この検出用基板や検出装置には高い精度を必要としない方式が求められている。本発明は、精度が悪い装置で作成でき、精度の悪い検査装置で検査できる方式を提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明は、特定の種類の生体分子（たとえば、DNAなど）が集合された生体分子スポットが基板上に複数個形成された基板であって、前記生体分子（例えば、DNA）のスポットのパターンもしくは配置を特定データに応じて変化させることにより前記特定データの情報が記録されている基板を備えたものを提供することにより、この課題を解決した。

【0006】

したがって、本発明は、以下を提供する。

【0007】

1つの局面において、本発明は、生体分子基板を製造する方法を提供し、この方法は、1) 1セットの生体分子および基板を提供する工程；2) 前記セットの生体分子の各々の生体分子種ごとにマイクロカプセル化する工程；3) マイクロカプセル化された前記生体分子を、前記基板に吹き付ける工程、を包含する。

【0008】

1つの実施形態において、本発明は、前記マイクロカプセル化する工程の後に、マイクロカプセル化された前記生体分子を洗浄する工程をさらに包含する。

【0009】

別の実施形態において、前記吹き付ける工程は、インクジェット方式である。

【0010】

別の実施形態において、前記インクジェット方式は、バブルジェット（登録商標）方式である。

【0011】

別の実施形態において、本発明は、前記吹き付ける工程において使用される溶液の温度を、前記マイクロカプセル化された前記生体分子のシェルの融点をよりも高くする工程、をさらに包含する。

【0012】

別の実施形態において、前記1セットの生体分子のうち、異なる種の生体分子のマイクロカプセルは、異なる位置に配置される。

【0013】

別の実施形態において、前記吹き付ける工程は、PIN法である。

【0014】

別の実施形態において、前記生体分子は、DNA、RNAおよびペプチドの少なくとも1つを含む。

【0015】

別の実施形態において、前記生体分子は、DNAである。

【0016】

別の実施形態において、前記生体分子は、cDNAまたはゲノムDNAである。

【0017】

別の実施形態において、本発明は、前記マイクロカプセルの種ごとに特有の標識をする工程をさらに包含する。

【0018】

別の局面において、本発明は、生体分子チップを提供する。この生体分子チップは、基板：および前記基板に配置された生体分子とチップ属性データと、を備え、前記チップ属性データが、前記生体分子と同じ領域に配置されている。

【 0 0 1 9 】

別の実施形態において、前記チップ属性データは、チップ I D および前記基板に関する情報を含む。

【 0 0 2 0 】

別の実施形態において、本発明は、記録領域をさらに含み、前記記録領域は前記生体分子と前記チップ属性データと同じ基板上に配置され、前記記録領域には被験体データおよび測定データの少なくとも一方が記録される。

【 0 0 2 1 】

別の実施形態において、前記生体分子を検出する手段と同一の手段を用いて読めるように前記チップ属性データが記録されている。

【 0 0 2 2 】

別の実施形態において、前記基板に特異的なマークがさらに付されている。

【 0 0 2 3 】

別の実施形態において、チップ属性データに基づく特定のマークが配置されている。

【 0 0 2 4 】

別の実施形態において、前記チップ属性データは、前記生体分子属性データを含む。

【 0 0 2 5 】

別の実施形態において、前記生体分子のアドレスに関する情報がさらに記録されている。

【 0 0 2 6 】

別の実施形態において、前記アドレスは、トラッキングアドレスである。

【 0 0 2 7 】

別の実施形態において、前記チップ属性データは、暗号化されている。

【 0 0 2 8 】

別の実施形態において、前記生体分子を検出するために使用される標識に関するデータが記録されている。

【 0 0 2 9 】

別の実施形態において、前記標識に関するデータは、励起光波長および蛍光波長の少なくとも1つを含む。

【 0 0 3 0 】

別の実施形態において、前記生体分子は、DNA、RNAおよびペプチドの少なくとも1つを含む。

【 0 0 3 1 】

別の実施形態において、前記生体分子は、DNAである。

【 0 0 3 2 】

別の実施形態において、前記生体分子は、cDNAまたはゲノムDNAである。

【 0 0 3 3 】

他の局面において、本発明は、生体分子チップを提供する。この生体分子チップは、1) 基板；および2) 前記基板に配置された生体分子、を備え、前記生体分子のスポットの間隔は、少なくとも1つの等間隔でない間隔を含み、前記等間隔でない間隔から、前記生体分子のスポットのアドレスが特定可能である。

【 0 0 3 4 】

1つの実施形態において、前記等間隔でない間隔は、変調されていることを特徴とする。

【 0 0 3 5 】

別の実施形態において、前記等間隔でない間隔は、少なくとも2つの方向において存在する。

【 0 0 3 6 】

別の局面において、本発明は、生体分子チップを提供する。この生体分子チップは、1) 基板；および2) 前記基板に配置された生体分子、を備え、前記生体分子は、弁別可能な第1の生体分子と第2の生体分子とを含み、前記第1の生体分子のスポットと、前記第2の生体分子のスポットとのスポット配列状態から、

前記生体分子のアドレスが特定可能である。

【 0 0 3 7 】

1つの実施形態において、前記生体分子スポットの間に前記生体分子とは弁別可能な標識が配置される。

【 0 0 3 8 】

別の実施形態において、前記弁別可能な標識は、検出手段により検出可能である。

【 0 0 3 9 】

別の実施形態において、前記標識は、前記基板上において水平方向および垂直方向に配置される。

【 0 0 4 0 】

別の実施形態において、本発明には、同期マークがさらに配置されている。

【 0 0 4 1 】

別の実施形態において、前記生体分子は、DNA、RNAおよびペプチドの少なくとも1つを含む。

【 0 0 4 2 】

別の実施形態において、前記生体分子は、DNAである。

【 0 0 4 3 】

別の実施形態において、前記生体分子は、cDNAまたはゲノムDNAである。

【 0 0 4 4 】

別の局面において、本発明は、生体分子チップを提供する。この生体分子チップは、1) 基板；および2) 前記基板に配置された生体分子、を備え、前記基板における前記生体分子のスポットの裏側に、属性データが格納されたスポットが配置される、

別の実施形態において、前記属性データは、アドレス情報である。

【 0 0 4 5 】

別の局面において、本発明は、生体分子チップを提供する。この生体分子チップは、1) 基板；2) 前記基板に配置された生体分子；および3) データ記録領

域を備える。

【0046】

1つの実施形態において、前記データ記録領域は、前記生体分子が配置された面の裏面に配置される。

【0047】

別の局面において、本発明は、生体分子チップの標識を検出する方法を提供する。この方法は、1) 少なくとも1つの標識された生体分子が配置された生体分子チップを提供する工程；2) 前記生体分子チップ上の前記生体分子を検出する検出素子を順次切り替える工程；および3) 前記検出素子で検出された信号を同定する工程、を包含する。

【0048】

1つの実施形態において、本発明は、さらに、4) 前記検出された信号の各々を加算する工程、を包含する。

【0049】

別の実施形態において、前記信号は、波長分離ミラーを用いて分離される。

【0050】

別の実施形態において、前記生体分子基板はさらに同期マークを含み、前記標識は、前記同期マークに基づいて特定される。

【0051】

別の実施形態において、前記生体分子基板はさらに前記生体分子の裏面にアドレス情報を含み、前記標識は、前記アドレス情報に基づいて特定される。

【0052】

別の局面において、本発明は、生体の情報を検査する方法を提供する。この方法は、1) 前記生体からの生体分子試料を提供する工程；2) 本発明の生体分子チップを提供する工程；3) 前記生体分子試料と前記生体分子チップとを接触させ、前記生体分子試料と前記生体分子上に配置された生体分子との間の相互作用を生じさせる条件下に置く工程；および4) 前記生体分子に起因する信号および前記相互作用に起因する信号を検出する工程であって、前記信号は、前記生体の少なくとも1つの情報パラメータの指標であり、前記信号は前記等間隔でない間

隔または前記スポット配列状態から割り当てられたアドレスに関連づけられる、工程、を包含する。

【 0 0 5 3 】

別の実施形態において、前記生体分子試料は核酸を含み、前記生体分子チップ上に配置された生体分子は核酸である。

【 0 0 5 4 】

別の実施形態において、前記試料はタンパク質を含み、前記生体分子チップ上に配置された生体分子は抗体であるか、あるいは前記試料は抗体を含み、前記生体分子チップ上に配置された生体分子はタンパク質である。

【 0 0 5 5 】

別の実施形態において、本発明は、前記生体分子試料を標識分子で標識する工程をさらに包含する。

【 0 0 5 6 】

別の実施形態において、前記標識分子は、前記生体分子チップ上に配置された生体分子と弁別可能である。

【 0 0 5 7 】

別の実施形態において、前記標識分子は、蛍光分子、燐光分子、化学発光分子または放射性同位体を含む。

【 0 0 5 8 】

別の実施形態において、前記信号を検出する工程は、前記相互作用が生じた場所とは異なる場所で行われる。

【 0 0 5 9 】

別の実施形態において、前記信号を検出する工程は、前記相互作用が生じた場所と同じである場所で行われる。

【 0 0 6 0 】

別の実施形態において、本発明は、前記信号を暗号化する工程をさらに包含する。

【 0 0 6 1 】

別の実施形態において、本発明は、前記信号をフィルタリングして、必要な情

報に関連する信号のみを抽出する工程をさらに包含する。

【 0 0 6 2 】

別の局面において、本発明は、被験体を診断する方法を提供する。この方法は、1) 前記被験体からの試料を提供する工程；2) 本発明の生体分子チップを提供する工程；3) 前記試料と前記生体分子チップとを接触させ、前記試料と前記生体分子上に配置された生体分子との間の相互作用を生じさせる条件下に置く工程；4) 前記生体分子に起因する信号および前記相互作用に起因する信号を検出する工程であって、前記信号は、前記被験体の少なくとも1つの診断指標であり、前記信号は前記等間隔でない間隔または前記スポット配列状態から割り当てられたアドレスに関連づけられる、工程；および5) 前記信号から前記診断指標を判定する工程、を包含する。

【 0 0 6 3 】

別の実施形態において、前記試料は核酸であり、前記生体分子チップ上に配置された生体分子は核酸である。

【 0 0 6 4 】

別の実施形態において、前記試料はタンパク質を含み、前記生体分子チップ上に配置された生体分子は抗体であるか、あるいは前記試料は抗体を含み、前記生体分子チップ上に配置された生体分子はタンパク質である。

【 0 0 6 5 】

別の実施形態において、本発明は、前記試料を標識分子で標識する工程をさらに包含する。

【 0 0 6 6 】

別の実施形態において、前記標識分子は、前記生体分子チップ上に配置された生体分子と弁別可能である。

【 0 0 6 7 】

別の実施形態において、前記標識分子は、蛍光分子、燐光分子、化学発光分子または放射性同位体を含む。

【 0 0 6 8 】

別の実施形態において、前記診断指標は、疾患または障害の指標である。

【 0 0 6 9 】

別の実施形態において、前記診断指標は、一塩基多型（SNP）に基づく。

【 0 0 7 0 】

別の実施形態において、前記診断指標は、遺伝子疾患に基づく。

【 0 0 7 1 】

別の実施形態において、前記診断指標は、タンパク質の発現量に基づく。

【 0 0 7 2 】

別の実施形態において、前記診断指標は、生化学検査の検査値に基づく。

【 0 0 7 3 】

別の実施形態において、前記判定する工程は、前記相互作用が生じた場所とは異なる場所で行われる。

【 0 0 7 4 】

別の実施形態において、前記信号を検出する工程は、前記相互作用が生じた場所と同じ場所で行われる。

【 0 0 7 5 】

別の実施形態において、本発明は、前記信号を暗号化する工程をさらに包含する。

【 0 0 7 6 】

別の実施形態において、本発明は、前記信号をフィルタリングして、必要な情報に関連する信号のみを抽出する工程をさらに包含する。

【 0 0 7 7 】

別の実施形態において、前記検出する工程において生体分子属性データは隠されており、前記判定する工程において個人情報データは隠されている。

【 0 0 7 8 】

別の局面において、本発明は、生体の情報の検査装置を提供する。この検査装置は、1) 本発明の生体分子チップ；2) 前記生体分子チップに流体連絡する試料注入部；3) 前記生体分子上に配置された生体分子と、前記試料注入部から注入される生体分子試料との接触および相互作用を制御する反応制御部；および4) 前記相互作用に起因する信号を検出する検出部であって、前記信号は、前記生

体の少なくとも1つの情報パラメータの指標であり、前記信号は前記等間隔でない間隔または前記スポット配列状態から割り当てられたアドレスに関連づけられる、検出部、を備える。

【0079】

別の実施形態において、本発明は、前記信号の送受信部をさらに備える。

【0080】

別の実施形態において、本発明は、前記信号の記録領域をさらに備える。

【0081】

別の局面において、被験体の診断装置を提供する。この診断装置は、1) 本発明の生体分子チップ；2) 前記生体分子チップに流体連絡する試料注入部；3) 前記生体分子上に配置された生体分子と、前記試料注入部から注入される生体分子試料との接触および相互作用を制御する反応制御部；4) 前記生体分子に起因する信号および前記相互作用に起因する信号を検出する検出部であって、前記信号は、前記生体の少なくとも1つの情報パラメータの指標であり、前記信号は前記等間隔でない間隔または前記スポット配列状態から割り当てられたアドレスに関連づけられる、検出部；および5) 前記信号から前記診断指標を判定する、判定部、を備える。

【0082】

1つの実施形態において、本発明は、前記信号の送受信部をさらに備える。

【0083】

別の実施形態において、本発明は、前記信号の記録領域をさらに備える。

【0084】

1つの局面において、本発明は、生体検査システムを提供する。この生体検査システムは、A) 主サブシステムであって、1) 本発明の生体分子チップ；2) 前記生体分子チップに流体連絡する試料注入部；3) 前記生体分子上に配置された生体分子と、前記試料注入部から注入される生体分子試料との接触および相互作用を制御する反応制御部；4) 前記生体分子に起因する信号および前記相互作用に起因する信号を検出する検出部であって、前記信号は、前記生体の少なくとも1つの情報パラメータの指標であり、前記信号は前記等間隔でない間隔または

前記スポット配列状態から割り当てられたアドレスに関連づけられる、検出部；および5) 信号を送受信する送受信部、を備える、主サブシステム；ならびにB) 副サブシステムであって、1) 信号を送受信する送受信部；および2) 前記主サブシステムから受信した前記信号から検査値を算出する、検査部、を備える、副サブシステム、を備える。ここで、前記主サブシステムと、前記副サブシステムとは、ネットワークで接続されている。

【0085】

別の実施形態において、前記副サブシステムが受信する信号は、前記副サブシステムが測定した測定データに関する信号を含む。

【0086】

別の実施形態において、前記属性データは、チップID、個人情報データおよび生体分子属性データを含み、前記主サブシステムは、前記チップIDと前記個人情報データとを含み前記生体分子属性データを含まず、前記副サブシステムは、前記チップIDと前記生体分子属性データとを含み、前記個人情報データは含まず、前記副サブシステムは、要求に応じて判定された前記検査値を前記主サブシステムに送信する。

【0087】

別の実施形態において、前記ネットワークは、インターネットである。

【0088】

別の実施形態において、送受信される前記信号は暗号化されている。

【0089】

別の局面において、本発明は、被験体の診断システムを提供する。この診断システム派、A) 主サブシステムであって、1) 本発明の生体分子チップ；2) 前記生体分子チップに流体連絡する試料注入部；3) 前記生体分子上に配置された生体分子と、前記試料注入部から注入される生体分子試料との接触および相互作用を制御する反応制御部；4) 前記生体分子に起因する信号および前記相互作用に起因する信号を検出する検出部であって、前記信号は、前記生体の少なくとも1つの情報パラメータの指標であり、前記信号は前記等間隔でない間隔または前記スポット配列状態から割り当てられたアドレスに関連づけられる、検出部；お

よび5) 信号を送受信する送受信部、を備える、主サブシステム；ならびにB) 副サブシステムであって、1) 信号を送受信する送受信部；および2) 前記主サブシステムから受信した前記信号から前記診断指標を判定する、判定部、を備える、副サブシステム、を備える。ここで、前記主サブシステムと、前記副サブシステムとは、ネットワークで接続されている。

【0090】

別の実施形態において、前記副サブシステムが受信する信号は、前記副サブシステムが測定した測定データに関する信号を含む。

【0091】

別の実施形態において、前記属性データは、チップID、個人情報データおよび生体分子属性データを含み、前記主サブシステムは、前記チップIDと前記個人情報データとを含み前記生体分子属性データを含まず、前記副サブシステムは、前記チップIDと前記生体分子属性データと、生体分子属性データから診断指標を判定するためのデータとを含み、前記個人情報データは含まず、前記副サブシステムは、要求に応じて判定された前記診断指標を前記主サブシステムに送信する。

【0092】

別の実施形態において、前記ネットワークは、インターネットである。

【0093】

別の実施形態において、送受信される前記信号は暗号化されている。

【0094】

別の局面において、本発明は、生体の情報を検査する検査装置を提供する。この検査装置は、基板の台；および前記基板上に配置された複数の同じ種類の生体分子群；前記基板を移動させる移動手段；検査すべき試料を標識する蛍光物質を励起させるための光源；前記光源からの光を集束させる光学手段、を備え、間欠発光信号に応じて前記光源を間欠発光させることにより前記蛍光物質を励起させ、前記間欠発光信号の休止期間中に光検知部により前記蛍光物質からの蛍光を検出し、前記DNA群の配置から識別情報を再生し、蛍光を発している前記生体分子群を識別すること、を特徴とする。

【 0 0 9 5 】

別の実施形態において、本発明は、検出した検出信号を加算する手段をさらに備える。

【 0 0 9 6 】

別の実施形態において、本発明は、波長分離ミラーをさらに備える。

【 0 0 9 7 】

別の実施形態において、本発明は、生体の情報を検査する装置を製造するための、本発明の生体分子チップの使用を提供する。

【 0 0 9 8 】

別の実施形態において、本発明は、被験体を診断する装置を製造するための、本発明の生体分子チップの使用を提供する。

【 0 0 9 9 】

【発明の実施の形態】

本明細書は、別途概説する図面を参照して説明するが、これらの図は、本発明の好ましい実施形態を例示する目的で提供されるものであり、本発明の範囲を限定する目的で提供されるのではない。本発明の範囲は、あくまでも、添付の特許請求の範囲によってのみ特定される。各図については別途概説する。

【 0 1 0 0 】

以下、本発明を説明する。本明細書の全体にわたり、単数形は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。また、本明細書において使用される用語は、特に言及しない限り、当該分野で通常用いられる意味で用いられることが理解されるべきである。

【 0 1 0 1 】

以下に本明細書において特に使用される用語の定義を列挙する。

【 0 1 0 2 】

本明細書において使用される用語「基板」および「支持体」は、本明細書において、同じ意味で使用され、本発明のアレイが構築される材料（好ましくは固体）をいう。基板の材料としては、共有結合かまたは非共有結合のいずれかで、本発明において使用される生体分子に結合する特性を有するかまたはそのような特

性を有するように誘導体化され得る、任意の固体材料が挙げられる。

【0103】

基板として使用するためのそのような材料としては、固体表面を形成し得る任意の材料が使用され得るが、例えば、ガラス、シリカ、シリコン、セラミック、二酸化珪素、プラスチック、金属（合金も含まれる）、天然および合成のポリマー（例えば、ポリスチレン、セルロース、キトサン、デキストラン、およびナイロン）以下が挙げられるがそれらに限定されない。基板は、複数の異なる材料の層から形成されていてもよい。例えば、ガラス、石英ガラス、アルミナ、サファイア、フォスフェイト、炭化珪素、酸化珪素、窒化珪素などの無機絶縁材料を使用できる。また、ポリエチレン、エチレン、ポリプロピレン、ポリイソブチレン、ポリエチレンテレフタレート、不飽和ポリエステル、含フッ素樹脂、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセタール、アクリル樹脂、ポリアクリロニトリル、ポリスチレン、アセタール樹脂、ポリカーボネート、ポリアミド、フェノール樹脂、ユリア樹脂、エポキシ樹脂、メラミン樹脂、スチレン・アクリロニトリル共重合体、アクリロニトリルブタジエンスチレン共重合体、シリコーン樹脂、ポリフェニレンオキサイド、ポリスルホン等の有機材料を用いることができる。本発明においてはまた、ニトロセルロース膜、PVDF膜など、核酸ブロッティングに使用される膜を用いることもできる。

【0104】

1つの実施形態では、本発明では、電極材料を使用して、基板と電極とを兼用した基板電極とすることもできる。このような基板電極の場合、基板電極の表面を絶縁層領域で分離し、分離されたそれぞれの電極領域に、それぞれ異なった生体分子を固定するのが好ましい。電極材料は特に限定されるものではない。そのような電極材料としては、例えば、金、金の合金、銀、プラチナ、水銀、ニッケル、パラジウム、シリコン、ゲルマニウム、ガリウム、タングステンなどの金属単体およびそれらの合金、あるいはグラファイト、グラシーカーボンなどの炭素など、またはこれらの酸化物、化合物を用いることができる。さらに、酸化珪素などの半導体化合物や、CCD、FET、CMOSなど各種半導体デバイスを用

いることも可能である。絶縁基板上に電極膜を形成し、基板と電極とを一体化した基板電極を用いる場合、この電極膜は、メッキ、印刷、スパッタ、蒸着などで作製することができる。蒸着を行う場合は、抵抗加熱法、高周波加熱法、電子ビーム加熱法により電極膜を形成することができる。また、スパッタリングを行う場合は、直流2極スパッタリング、バイアススパッタリング、非対称交流スパッタリング、ゲッタスパッタリング、高周波スパッタリングなどにより電極膜を形成することが可能である。さらに、ポリピロール、ポリアニリンなどの電解重合膜や導電性高分子も用いることが可能である。本発明において、電極表面を分離するために用いられる絶縁材料は特に限定されるものではないが、フォトポリマー、フォトレジスト材料であることが好ましい。レジスト材料としては、光露光用フォトレジスト、遠紫外用フォトレジスト、X線用フォトレジスト、電子線用フォトレジストが用いられる。光露光用フォトレジストとしては、主原料が環化ゴム、ポリ桂皮酸、ノボラック樹脂であるものが挙げられる。遠紫外用フォトレジストには、環化ゴム、フェノール樹脂、ポリメチルイソプロペニルケトン（PMIPK）、ポリメチルメタクリレート（PMMA）などが用いられる。また、X線用レジストには、COP、メタルアクリレートなどを用いることができる。さらに、電子線用レジストには、PMMAなど上記文献に記載の物質を用いることが可能である。

【0105】

本明細書において「チップ」とは、多様の機能をもち、システムの一部となる超小型集積回路をいう。本明細書において、「生体分子チップ」とは、基板と、生体分子とを含み、その基板には本明細書において定義された生体分子が少なくとも1つ配置されている。

【0106】

本明細書において使用される用語「アドレス」とは、基板上のユニークな位置をいい、他のユニークな位置から弁別可能であり得るものをいう。アドレスは、そのアドレスを伴う生体分子との関連づけに適切であり、そしてすべての各々のアドレスにおける存在物が他のアドレスにおける存在物から識別され得る（例えば、光学的）、任意の形状を採り得る。アドレスの形は、例えば、円状、楕円状

、正方形、長方形であり得るか、または不規則な形であり得る。

【0107】

各々のアドレスのサイズは、とりわけ、その基板の大きさ、特定の基板上のアドレスの数、分析物の量および／または利用可能な試薬、生体分子のサイズおよびそのアレイが使用される任意の方法のために必要な解像度の程度に依存する。大きさは、例えば、1-2 nmから数 cm（たとえば、1-2 mm～数 cmなど、125×80 mm、10×10 mmなど）の範囲であり得るが、そのアレイの適用に一致した任意の大きさが可能である。そのような場合、基板材料は、アレイの特定の製造プロセスおよび適用のために適切な大きさおよび形状へと形成される。例えば、測定対象物が多く入手可能な場合の分析において、比較的大きな基板（例えば、1 cm×1 cmまたはそれより大きい）の上のアレイを構築することがより経済的であり得る。ここでは、あまり感受性ではなく、それゆえより経済的な検出システムが使用され得るさらなる利点が伴う。他方、分析物および／または試薬が利用可能である量が限定されている場合、これらの成分の消費を最小限化するようにアレイが設計され得る。

【0108】

アドレスの空間配置および形状は、そのマイクロアレイが使用される特定の適用に適合するように設計される。アドレスは、密に充填され得、広汎に分散され得るか、または特定の型の分析物に適切な所望のパターンへとサブグループ化され得る。本明細書において用いられるように、「アレイ」とは、固相表面または膜上の固定物体の固定されたパターンまたはそのようなパターンを有する分子集団を意味する。典型的に、アレイはそれ自身固相表面または膜に固定されている核酸配列を捕獲するように結合した生体分子（例えば、DNA、RNA、タンパク質-RNA融合分子、タンパク質、有機低分子など）で構成される。アレイ上には、生体分子の「スポット」が配置され得る。本明細書において「スポット」とは、生体分子の一定の集合をいう。

【0109】

基板には、任意の数のアドレスが配置され得るが、通常、 10^8 アドレスまで、他の実施形態において 10^7 アドレスまで、 10^6 アドレスまで、 10^5 アドレ

スまで、 10^4 アドレスまで、 10^3 アドレスまで、または 10^2 アドレスまでのアドレスが配置され得る。したがって、1アドレスに生体分子1個が配置されているときは、基板には、 10^8 個の生体分子まで、他の実施形態において 10^7 個の生体分子まで、 10^6 個の生体分子まで、 10^5 個の生体分子まで、 10^4 個の生体分子まで、 10^3 個の生体分子まで、または 10^2 個の生体分子までの個の生体分子が配置され得る。これらの場合において、より小さな基板の大きさおよびより小さなアドレスが適切である。特に、アドレスの大きさは、単一の生体分子のサイズと同じ小さくあり得る（これは、1-2 nmの桁であり得る）。最小限の基板の面積は、いくつかの場合において基板上のアドレスの数によって決定される。

【0110】

本明細書において使用される用語「生体分子」とは、生体に関連する分子をいう。本明細書において「生体」とは、生物学的な有機体をいい、動物、植物、菌類、ウイルスなどを含むがそれらに限定されない。生体分子は、生体から抽出される分子を包含するが、それに限定されず、生体に影響を与え得る分子であれば生体分子の定義に入る。したがって、コンビナトリアルケミストリで合成された分子、医薬品として利用され得る低分子（たとえば、低分子リガンドなど）もまた生体への効果が意図され得るかぎり、生体分子の定義に入る。そのような生体分子には、タンパク質、ポリペプチド、オリゴペプチド、ペプチド、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、ヌクレオチド、核酸（例えば、cDNA、ゲノムDNAのようなDNA、mRNAのようなRNAを含む）、ポリサッカリド、オリゴサッカリド、脂質、低分子（例えば、ホルモン、リガンド、情報伝達物質、有機低分子など）、これらの複合分子などが包含されるがそれらに限定されない。生体分子にはまた、本発明の基板に結合され得る限り、細胞自体、組織の一部または全部なども包含され得る。好ましくは、生体分子は、核酸またはタンパク質を含む。別の好ましい実施形態では、生体分子は、核酸（例えば、ゲノムDNAまたはcDNA、あるいはPCRなどによって合成されたDNA）である。他の好ましい実施形態では、生体分子はタンパク質であり得る。好ましくは、本発明の基板上には、1アドレスあたり1種類の生体分子が提供され得る。別の実施

形態では、二種類以上の生体分子を含むサンプルが1アドレスに提供されているもよい。

【0111】

本明細書において使用される用語「タンパク質」「ポリペプチド」、「オリゴペプチド」および「ペプチド」は、本明細書において同じ意味で使用され、任意の長さのアミノ酸のポリマーをいう。このポリマーは、直鎖であっても分岐していてもよく、環状であってもよい。アミノ酸は、天然のものであっても比天然のモノであってもよく、改変されたアミノ酸であってもよい。この用語はまた、複数のポリペプチド鎖の複合体へとアセンブルされ得る。この用語はまた、天然または人工的に改変されたアミノ酸ポリマーも包含する。そのような改変としては、例えば、ジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質化、アセチル化、リン酸化または任意の他の操作もしくは改変（例えば、標識成分との結合体化）。この定義にはまた、例えば、アミノ酸の1または2以上のアナログを含むポリペプチド（例えば、非天然のアミノ酸などを含む）、ペプチド様化合物（例えば、ペプチド）および当該分野において公知の他の改変が包含される。

【0112】

本明細書において使用される用語「ポリヌクレオチド」、「オリゴヌクレオチド」および「核酸」は、本明細書において同じ意味で使用され、任意の長さのヌクレオチドのポリマーをいう。この用語はまた、「誘導体オリゴヌクレオチド」または「誘導体ポリヌクレオチド」を含む。「誘導体オリゴヌクレオチド」または「誘導体ポリヌクレオチド」とは、ヌクレオチドの誘導体を含むか、またはヌクレオチド間の結合が通常とは異なるオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドをいい、互換的に使用される。そのようなオリゴヌクレオチドとして具体的には、例えば、2'-O-メチル-リボヌクレオチド、オリゴヌクレオチド中のリン酸ジエステル結合がホスホロチオエート結合に変換された誘導体オリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチド中のリン酸ジエステル結合がN3'-P5'ホスホロアミデート結合に変換された誘導体オリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチド中のリボースとリン酸ジエステル結合とがペプチド核酸結合に変換された誘導体オリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチド中のウラシルがC-5プロピニルウラ

シルで置換された誘導体オリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチド中のウラシルがC-5チアゾールウラシルで置換された誘導体オリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチド中のシトシンがC-5プロピニルシトシンで置換された誘導体オリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチド中のシトシンがフェノキサジン修飾シトシン (phenoxazine-modified cytosine) で置換された誘導体オリゴヌクレオチド、DNA中のリボースが2'-O-プロピルリボースで置換された誘導体オリゴヌクレオチドおよびオリゴヌクレオチド中のリボースが2'-メトキシエトキシリボースで置換された誘導体オリゴヌクレオチドなどが例示される。

【0113】

本明細書において「遺伝子」とは、遺伝形質を規定する因子をいう。通常染色体上に一定の順序に配列している。タンパク質の一次構造を規定する構造遺伝子といい、その発現を左右する調節遺伝子という。本明細書では、「遺伝子」は、「ポリヌクレオチド」、「オリゴヌクレオチド」および「核酸」ならびに／あるいは「タンパク質」「ポリペプチド」、「オリゴペプチド」および「ペプチド」をさすことがある。本明細書において遺伝子の「相同性」とは、2以上の遺伝子配列の、互いに対する同一性の程度をいう。従って、ある2つの遺伝子の相同性が高いほど、それらの配列の同一性または類似性は高い。2種類の遺伝子が相同性を有するか否かは、配列の直接の比較、または核酸の場合ストリンジェントな条件下でのハイブリダイゼーション法によって調べられ得る。2つの遺伝子配列を直接比較する場合、その遺伝子配列間でDNA配列が、代表的には少なくとも50%同一である場合、好ましくは少なくとも70%同一である場合、より好ましくは少なくとも80%、90%、95%、96%、97%、98%または99%同一である場合、それらの遺伝子は相同性を有する。

【0114】

用語「ポリサッカリド」、「多糖」、「オリゴサッカリド」、「糖」および「炭水化物」は、本明細書において同じ意味で使用され、単糖がグリコシド結合によって脱水縮合した高分子化合物をいう。「単糖」または「モノサッカリド」とは、これより簡単な分子に加水分解されず、一般式 $C_nH_{2n}O_n$ で表されるものを

いう。ここで、 $n = 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ および 10 であるものを、それぞれジオース、トリオース、テトロース、ペントース、ヘキソース、ヘプトース、オクトース、ノノースおよびデコースという。一般に鎖式多価アルコールのアルデヒドまたはケトンに相当するもので、前者をアルドース、後者をケトースという。

【 0 1 1 5 】

本発明の生体分子は、生体から採取され得るほか、当業者に公知の方法によって化学的に合成され得る。例えば、自動固相ペプチド合成機を用いた合成方法は、以下により記載される：Stewart, J. M. et al. (1984). Solid Phase Peptide Synthesis, Pierce Chemical Co.; Grant, G. A. (1992). Synthetic Peptides: A User's Guide, W. H. Freeman; Bodanszky, M. (1993). Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag; Bodanszky, M. et al. (1994). The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag; Fields, G. B. (1997). Phase Peptide Synthesis, Academic Press; Pennington, M. W. et al. (1994). Peptide Synthesis Protocols, Humana Press; Fields, G. B. (1997). Solid-Phase Peptide Synthesis, Academic Press。オリゴヌクレオチドは、Applied Biosystemsなどにより市販されるDNA合成機の何れかを用いて、自動化学合成により調製され得る。自動オリゴヌクレオチドの合成のための組成物および方法は、例えば、米国特許第4,415,732号, Caruthers et al. (1983); 米国特許第4,500,707号およびCaruthers (1985); 米国特許第4,668,777号, Caruthers et al. (1987)に開示される。

【 0 1 1 6 】

1つの実施形態において、本発明では、生体分子（たとえば、有機低分子、コンビナトリアルケミストリー生成物）のライブラリーを、基板に結合させ得、これを用いて分子をスクリーニングするためのマイクロアレイを生成することができる。本発明で使用する化合物ライブラリーは、例えば、コンビナトリアルケミストリー技術、醗酵方法、植物および細胞抽出手順などが挙げられるがこれらに限定されない、いずれかの手段により、作製することができるかまたは入手することができる。コンビナトリアルライブラリーを作成する方法は、当該技術分野で周知である。例えば、E. R. Felder, *Chimia* 1994, 48, 512-541; Gallopら、J. M

ed. Chem. 1994, 37, 1233-1251; R. A. Houghten, Trends Genet. 1993, 9, 235-239; Houghtenら、Nature 1991, 354, 84-86; Lamら、Nature 1991, 354, 82-84; Carellら、Chem. Biol. 1995, 3, 171-183; Maddenら、Perspectives in Drug Discovery and Design 2, 269-282; Cwirlaら、Biochemistry 1990, 87, 6378-6382; Brennerら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1992, 89, 5381-5383; Gordonら、J. Med. Chem. 1994, 37, 1385-1401; Leblら、Biopolymers 1995, 37, 177-198; およびそれらで引用された参考文献を参照のこと。これらの参考文献は、その全体を、本明細書中で参考として援用する。

【0117】

本明細書において「ストリンジェントな条件」とは、でハイブリダイゼーションについていうとき、当該分野で慣用される周知の条件をいう。このような条件は、たとえば、0.7~1.0MのNaCl存在下、65℃でハイブリダイゼーションを行った後、0.1~2倍濃度のSSC(saline-sodium citrate)溶液(1倍濃度のSSC溶液の組成は、150mM 塩化ナトリウム、15mM クエン酸ナトリウムである)を用い、65℃条件下でフィルターを洗浄することが挙げられる。ハイブリダイゼーションは、Molecular Cloning 2nd ed., Current Protocols in Molecular Biology, Supplement 1-38, DNA Cloning 1: Core Techniques, A Practical Approach, Second Edition, Oxford University Press(1995)などの実験書に記載されている方法に準じて行うことができる。

【0118】

本明細書では塩基配列の同一性の比較は、配列分析用ツールであるBLASTを用いてデフォルトパラメータを用いて算出される。

【0119】

本発明の方法、生体分子チップおよび装置は、例えば、診断、法医学、薬物探索(医薬品のスクリーニング)および開発、分子生物学的分析(例えば、アレイベースのヌクレオチド配列分析およびアレイベースの遺伝子配列分析)、タンパク質特性および機能の分析、薬理ゲノム学、プロテオミクス、環境調査ならびにさらなる生物学的および化学的な分析において使用され得る。

【0120】

本発明の方法、生体分子チップおよび装置は、種々の遺伝子の検出に使用することができ、検出する遺伝子は特に限定されない。そのような検出される遺伝子としては、例えば、ウイルス病原体（たとえば、肝炎ウイルス（A、B、C、D、E、F、G型）、HIV、インフルエンザウイルス、ヘルペス群ウイルス、アデノウイルス、ヒトポリオーマウイルス、ヒトパピローマウイルス、ヒトパルボウイルス、ムンプスウイルス、ヒトロタウイルス、エンテロウイルス、日本脳炎ウイルス、デングウイルス、風疹ウイルス、HTLVを含むがそれらに限定されない）の遺伝子；細菌病原体（たとえば、黄色ブドウ球菌、溶血性連鎖球菌、病原性大腸菌、腸炎ビブリオ菌、ヘリコバクターピロリ菌、カンピロバクター、コレラ菌、赤痢菌、サルモネラ菌、エルシニア、淋菌、リステリア菌、レプトスピラ、レジオネラ菌、スピロヘータ、肺炎マイコプラズマ、リケッチア、クラミジアを含むがそれらに限定されない）の遺伝子、マラリア、赤痢アメーバ、病原真菌、寄生虫、真菌の遺伝子の検出に用いることができる。

【0121】

本発明の方法、生体分子チップおよび装置はまた、遺伝性疾患、網膜芽細胞腫、ウィルムス腫瘍、家族性結腸ポリープ症、神経線維腫症、家族性乳癌、色素性乾皮症、脳腫瘍、口腔癌、食道癌、胃癌、結腸癌、肝臓癌、脾臓癌、肺癌、甲状腺腫瘍、乳腺腫瘍、泌尿器腫瘍、男性器腫瘍、女性器腫瘍、皮膚腫瘍、骨・軟部腫瘍、白血病、リンパ腫、固形腫瘍、等の腫瘍性疾患を検査および診断するために使用され得る。

【0122】

本発明はさらに、RFLP、SNP（スニップ。一塩基多型）解析等の多型解析、塩基配列の解析等にも適応することが可能である。本発明はまた、医薬品のスクリーニングにおいて使用することができる。

【0123】

本発明はまた、医療以外にも、食品検査、検疫、医薬品検査、法医学、農業、畜産、漁業、林業などで、生体分子の検査が必要なものに全て適応可能である。本発明においては特に、食料の安全目的のための（たとえば、BSE検査）使用

も企図される。

【 0 1 2 4 】

本発明はまた、生化学検査データを検出するために用いられ得る。生化学検査の項目としては、たとえば、総蛋白、アルブミン、チモール反応、クンケル硫酸亜鉛試験、血漿アンモニア、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、総ビリルビン、直接ビリルビン、GOT、GPT、コリンエステラーゼ、アルカリフォスファターゼ、ロイシンアミノペプチターゼ、 γ -グルタミルトランスペプチターゼ、クレアチニンフォスキナーゼ、乳酸デヒドロゲナーゼ、アミラーゼ、ナトリウム、カリウム、塩素イオン（クロール）、総カルシウム、無機リン、血清鉄、不飽和鉄結合能、血清浸透圧、総コレステロール、遊離コレステロール、HDL-コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、遊離脂肪酸、血漿グルコース、インシュリン、BSP停滯率、ICG消失率、ICG停滯率、髄液・総蛋白、髄液・糖、髄液・塩素、尿・総蛋白、尿・ブドウ糖、尿・アミラーゼ、尿・尿酸、尿・尿素窒素、尿・クレアチニン、尿・カルシウム、尿・浸透圧、尿・無機リン、尿・ナトリウム、尿・カリウム、尿・クロール、尿中Nアセチルグルコサミニダーゼ、1時間クレアチニクレアランス、24時間クレアチニクレアランス、フェノールスルホンフタレイン、C-反応性タンパクなどが挙げられるがそれらに限定されない。このような検査項目を測定する方法および原理は当該分野において周知慣用されている。

【 0 1 2 5 】

本発明はまた、生体から直接採取したサンプル以外に、PCR、SDA、NASBA法等で増幅した遺伝子の検出に対しても用いることは可能である。本発明はさらに、標的遺伝子は予め電気化学的に活性な物質や、FITC、ローダミン、アクリジン、Texas Red、フルオレセインなどの蛍光物質、アルカリホスファターゼ、ペルオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼなどの酵素、ハプテン、発光物質、抗体、抗原、金コロイドなどのコロイド粒子、金属、金属イオン、およびトリスビビリジン、トリスフェナントロリン、ヘキサアミンなどとの金属キレートなどで標識しておくことも可能である。

【 0 1 2 6 】

本発明が検査または診断目的とする試料は特に限定されず、例えば、血液、血清、白血球、尿、便、精液、唾液、組織、培養細胞、喀痰等を用いることができる。

【 0 1 2 7 】

1つの実施形態において、核酸を用いた検査のためには、これら検体試料から核酸成分の抽出を行う。抽出方法は特に限定される物ではなく、フェノールクロロホルム法等の液-液抽出法や担体を用いる固液抽出法を用いることができる。また、市販の核酸抽出方法Q I A a m p (Q I A G E N社、ドイツ)などを利用することも可能である。次に、抽出した核酸成分を含むサンプルと本発明の生体分子チップとの間でハイブリダイゼーション反応を行う。反応溶液は、イオン強度0.01~5の範囲で、pH5~10の範囲の緩衝液中で行う。この溶液中にはハイブリダイゼーション促進剤である硫酸デキストランや、サケ精子DNA、ウシ胸腺DNA、EDTA、界面活性剤などを添加し得る。これに抽出した核酸成分を添加し、90℃以上で熱変性させる。生体分子チップの挿入は、変性直後、あるいは0℃に急冷後に行うことができる。また、基板上に液を滴下することでハイブリダイゼーション反応を行うことも可能である。反応中は、攪拌、あるいは震盪などの操作で反応速度を高めることもできる。反応温度は10℃~90℃の範囲であり、また反応時間は1分以上から1晩程度行う。ハイブリダイゼーション反応後、電極を取り出し洗浄を行う。洗浄には、イオン強度0.01~5の範囲で、pH5~10の範囲の緩衝液を用いることができる。

【 0 1 2 8 】

本明細書において使用される「マイクロカプセル」とは、分子などの薄膜で物質を包みこんだ微小な粒子またはその容器状物質をいう。ふつうは球状で、大きさは数 μm から数百 μm である。一般には油中水滴型エマルションをつくり、その微小エマルション粒子と媒質液との界面で界面重縮合によって高分子薄膜をつくり粒子を覆う。ついで遠心分離で油からカプセルを分離し、透析で精製することによって製造することができる。エマルションをつくる時に水相に目的とする生体分子を溶解分散させて、カプセル中に包みこむことができる。薄膜の厚さは10~20 μm で、半透性を与えたり、表面電荷をもたせたりすることもできる。本

発明においてマイクロカプセルは、生体分子のような内包物を保護・隔離し、必要に応じて溶出、混合または反応させることができる。本発明の生体分子基板を製造する方法では、マイクロカプセルは、インクジェット方式（バブルジェット（登録商標）方式など）、PIN方式のような吹きつけ工程によって基板に吹き付けられ、吹き付けられたマイクロカプセルは、シェルの融点より温度を上昇させることによって生体分子のような内容物を基板に固定することができる。この場合、基板上には、好ましくは、その生体分子と親和性のある物質でコーティングされている。

【 0 1 2 9 】

「標識」および「マーク」は本明細書において同じ意味で使用され、目的となる分子または物質を他から識別するための存在（たとえば、物質、エネルギー、電磁波など）をいう。そのような標識方法としては、RI（ラジオアイソトープ）法、蛍光法、ビオチン法、化学発光法等を挙げることができる。上記の核酸断片および相補性を示すオリゴヌクレオチドを何れも蛍光法によって標識する場合には、蛍光発光極大波長が互いに異なる蛍光物質によって標識を行う。蛍光発光極大波長の差は、10nm以上であることが好ましい。蛍光物質としては、核酸の塩基部分と結合できるものであれば何れも用いることができるが、シアニン色素（例えば、CyDyeTMシリーズのCy3、Cy5等）、ローダミン6G試薬、N-アセトキシ-N²-アセチルアミノフルオレン（AAF）、AAIF（AAFのヨウ素誘導体）等を使用することが好ましい。蛍光発光極大波長の差が10nm以上である蛍光物質としては、例えば、Cy5とローダミン6G試薬との組み合わせ、Cy3とフルオレセインとの組み合わせ、ローダミン6G試薬とフルオレセインとの組み合わせ等を挙げることができる。

【 0 1 3 0 】

本明細書において、「チップ属性データ」とは、本発明の生体分子チップに関する何らかの情報に関連するデータをいう。チップ属性データには、チップID、基板データ、生体分子属性データのような生体分子チップに関連する情報が含まれる。本明細書において「チップID」とは、個々のチップを識別する符号をいう。本明細書において、「基板データ」または「基板属性データ」とは、同じ

意味で用いられ、本発明の生体分子チップにおいて利用される基板に関するデータを言う。基板データは、たとえば、生体分子の配置またはパターンに関する情報を含み得る。「生体分子属性データ」とは、生体分子に関する情報をいい、たとえば、その生体分子の遺伝子配列（核酸である場合はヌクレオチド配列、タンパク質である場合はアミノ酸配列）、遺伝子配列に関連する情報（たとえば、特定疾患または状態との関連）、低分子である場合には、ホルモンである場合にはその働き、コンビナトリアルライブラリーである場合にはそのライブラリー情報、低分子に親和性のある分子情報などが挙げられる。本明細書において「個人情報データ」とは、本発明の方法、チップまたは装置が測定対象とする生体または被験体を識別する情報に関連するデータをいう。生体または被験体がヒトの場合、年齢、性別、健康状態、治療歴（たとえば薬歴）、学歴、加入する保険会社、個人のゲノム情報、住所、氏名などが含まれるがそれらに限定されない。個人情報データは、家畜の場合、家畜の生産会社のデータも含み得る。本明細書で使用される「測定データ」とは、本発明の生体分子基板、装置およびシステムにより測定された生のデータおよびそこから導き出される特定の処理データをいう。そのようなデータは、生の場合、電気信号の強さで表され得、処理されたデータの場合は、血糖値、遺伝子発現量のような具体的な生化学データであり得る。

【 0 1 3 1 】

本明細書において「記録領域」とは、データが記録され得る領域をいう。記録領域には、上記チップ属性データのほか、測定したデータも記録することができる。

【 0 1 3 2 】

本発明の好ましい実施形態では、個人情報データと生体分子属性データまたは測定データとは、別個に管理され得る。これらのデータを別個に管理することにより、個人のプライバシーである健康関連情報の秘密を保持することができる。また、医薬品スクリーニングにおいて使用する場合でも、外部会社にスクリーニングを依頼しても、機密情報を外部に漏らさずにデータをとることができる。したがって、機密情報を保持したアウトソーシングにも利用され得る。

【 0 1 3 3 】

(一般技術)

本明細書において使用される技術は、そうではないと具体的に指示しない限り、当該分野の技術範囲内にある、マイクロフルイデイクス、微細加工、有機化学、生化学、遺伝子工学、分子生物学、微生物学、遺伝学および関連する分野における周知慣用技術を使用する。そのような技術は、例えば、以下に列挙した文献および本明細書において他の場所において引用した文献においても十分に説明されている。

【 0 1 3 4 】

微細加工については、例えば、Campbell, S. A. (1996). The Science and Engineering of Microelectronic Fabrication, Oxford University Press; Zaut, P. V. (1996). Micromicroarray Fabrication: a Practical Guide to Semiconductor Processing, Semiconductor Services; Madou, M. J. (1997). Fundamentals of Microfabrication, CRC Press; Rai-Choudhury, P. (1997). Handbook of Microlithography, Micromachining, & Microfabrication: Microlithographyなどに記載されており、これらは本明細書において関連する部分が参考として援用される。

【 0 1 3 5 】

分子生物学および組換え DNA 技術は、例えば、Maniatis, T. et al. (1982). Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor; Ausubel, F. M. (1987). Current Protocols in Molecular Biology, Greene Pub. Associates and Wiley-Interscience; Ausubel, F. M. (1989). Short Protocols in Molecular Biology: A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology, Greene Pub. Associates and Wiley-Interscience; Sambrook, J. et al. (1989). Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor; Innis, M. A. (1990). PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications, Academic Press; Ausubel, F. M. (1992). Short Protocols in Molecular Biology: A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology, Greene Pub. Associates; Ausubel, F. M. (1995). Short Protocols in Molecular Biology: A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular

Biology, Greene Pub.Associates; Innis, M. A. et al. (1995). PCR Strategies, Academic Press; Ausubel, F. M. (1999). Short Protocols in Molecular Biology: A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology, Wiley, and annual updates; Sninsky, J. J. et al. (1999). PCR Applications: Protocols for Functional Genomics, Academic Pressなどに記載されており、これらは本明細書において関連する部分が参考として援用される。

【 0 1 3 6 】

DNA合成技術などの核酸化学については、例えば、Gait, M. J. (1985). Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach, IRL Press; Gait, M. J. (1990). Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach, IRL Press; Eckstein, F. (1991). Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach, IRL Press; Adams, R. L. et al. (1992). The Biochemistry of the Nucleic Acids, Chapman & Hall; Shabarova, Z. et al. (1994). Advanced Organic Chemistry of Nucleic Acids, Weinheim; Blackburn, G. M. et al. (1996). Nucleic Acids in Chemistry and Biology, Oxford University Press; Hermanson, G.T. (1996). Bioconjugate Techniques, Academic Pressなどに記載されており、これらは本明細書において関連する部分が参考として援用される。

【 0 1 3 7 】

フォトリソグラフィ技術は、Fordor et al.によって開発された技術であり、光反応性保護基を利用する (Science, 251, 767 (1991) を参照のこと)。この保護基は、各塩基モノマーと同種、あるいは別種の塩基モノマーとの結合を阻害する働きがあり、この保護基が結合している塩基末端には、新たな塩基の結合反応は生じない。また、この保護基は、光照射によって容易に除去することができる。まず、基板全面にこの保護基を有するアミノ基を固定化させておく。次に、所望の塩基を結合させたいスポットにのみ、通常の半導体プロセスで使用されるフォトリソグラフィ技術と同様の方法を使って、選択的に光照射を行う。これにより、光が照射された部分の塩基のみ、後続の結合によって次の塩基を導入できる。ここに、同じ保護基を末端に有する所望の塩基を結合させる。そして、フォトマスクの形状を変更して、別のスポットに選択的に光照射を行う。このあと

、同様にして、保護基を有する塩基を結合させる。この工程をスポット毎に所望の塩基配列が得られるまで繰返すことによってDNAアレイが作製される。本明細書において、フォトリソグラフィ技術が使用され得る。

【 0 1 3 8 】

インクジェット方式（技術）は、熱、圧電効果を利用し非常に小さい液滴を2次元平面の所定の位置に射出する技術であり、主にプリンター装置において広く用いられている。DNAアレイの製造には、圧電素子をガラスキャピラリーと組み合わせた構造のインクジェット装置が使用される。液体チャンバーに接続された圧電素子に電圧を加えることにより、圧電素子の体積の変化によってチャンバー内の液体が、チャンバーに接続された、キャピラリーから液滴となって射出される。射出される液滴の大きさは、キャピラリーの径、圧電素子の体積変化量、液体の物理的性質によって決定されるが、一般には、直径が30 μm 程度である。圧電素子を用いたインクジェット装置は、このような液滴を10KHz程度の周期で射出することができる。このようなインクジェット装置を使ったDNAアレイ製造装置は、インクジェット装置とDNAアレイ基板とを相対運動させることにより、DNAアレイ上の所望のスポットに所望の液滴を滴下することができる。インクジェット装置を使ったDNAアレイ製造装置には、大きくわけて2種類ある。1つはただ1台のインクジェット装置を用いたDNAアレイ製造装置であり、もう1つはマルチヘッドのインクジェット装置を用いた装置である。ただ1台のインクジェット装置を用いたDNAアレイ製造装置は、オリゴマー末端の保護基を除去する試薬を所望のスポットに滴下する構成になっている。所望の塩基を導入したいスポットの保護基を、このインクジェット装置を用いて除去して活性化状態にした後、DNAアレイ全体に所望の塩基の結合反応操作を実施する。この際、インクジェット装置からの試薬の滴下によって、末端が活性化したオリゴマーを持つスポットのみに所望の塩基が結合する。この後、新たに付加した塩基の末端を保護する操作を行う。次に、保護基を除去するスポットを変更してこの操作を所望のヌクレオチド配列が得られるまで繰返す。一方、マルチヘッドのインクジェット装置を用いたDNAアレイ製造装置は、各塩基を含む試薬毎にインクジェット装置を用意することによって、各スポット毎に所望の塩基を直接結合させることができる構成になっ

ており、前述した1台のインクジェット装置を用いたDNAアレイ製造装置よりも高いスループットが得られる。あらかじめ合成したオリゴヌクレオチドを基板に固定化させる方法のうち、メカニカルマイクロスポッティング技術は、ステンレス製のピンの先端についたオリゴヌクレオチドを含む液体を機械的に基板上に押し付けて固定化していく技術である。この方法で得られるスポットは、50～300 μ m程度になる。マイクロスポッティング後には、UV光による固定化等の後処理が行われる。

【0139】

(好ましい実施形態の説明)

1つの局面において、本発明は、生体分子基板を製造する方法を提供する。この方法は1) 1セットの生体分子および基板を提供する工程；2) 上記セットの生体分子の各々の生体分子種ごとにマイクロカプセル化する工程；および3) マイクロカプセル化された上記生体分子を、基板に吹き付ける工程、を包含する。ここで、生体分子は、そのセットにおいて均一であることが好ましい。好ましい実施形態では、生体分子は複数のセットが提供される。ここで、好ましくは、上記1セットの生体分子のうち、異なる種の生体分子のマイクロカプセルは、異なる位置に配置され得る。1つの実施形態では、本発明は、記マイクロカプセル化する工程の後に、マイクロカプセル化された上記生体分子を洗浄する工程をさらに包含し得る。

【0140】

本発明の方法に使用される吹き付ける工程としては、インクジェット方式（バブルジェット（登録商標）方式を含む）、PIN法などが挙げられる。好ましくは、バブルジェット（登録商標）方式であり得る。マイクロカプセルが効率よく固定化され得るからである。

【0141】

好ましい実施形態において、上記吹き付ける工程において使用される溶液の温度を、上記マイクロカプセル化された上記生体分子のシェルの融点をよりも高くする工程、をさらに包含し得る。溶液の温度を上昇させることにより効率よく生体分子を固定することができる。

【 0 1 4 2 】

この生体分子基板製造方法において、生体分子は、天然に存在するものでもよく合成されたものでもよく、そのような生体分子としては、タンパク質、ポリペプチド、オリゴペプチド、ペプチド、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、ヌクレオチド、核酸（例えば、cDNA、ゲノムDNAのようなDNA、mRNAのようなRNAを含む）、ポリサッカリド、オリゴサッカリド、脂質、低分子（例えば、ホルモン、リガンド、情報伝達物質、有機低分子など）、これらの複合分子などが挙げられるがそれらに限定されない。

【 0 1 4 3 】

好ましくは、本発明の生体分子基板製造方法は、上記マイクロカプセルの種ごとに特有の標識をする工程をさらに包含し得る。

【 0 1 4 4 】

別の局面において、本発明は、生体分子チップを提供する。この生体分子チップは、基板：および上記基板に配置された生体分子とチップ属性データと、を備える。ここで、上記チップ属性データは、上記生体分子と同じ領域に配置されている。同じ領域に双方が配置されることにより、効率よい検査を行うことが可能となる。

【 0 1 4 5 】

1つの実施形態において、上記チップ属性データは、チップIDおよび上記基板に関する情報を含み得る。別の実施形態において、本発明の生体分子チップは、記録領域をさらに含み得、上記記録領域は上記生体分子と上記チップ属性データと同じ基板上に配置され、上記記録領域には被験体データおよび測定データの少なくとも一方が記録され得る。好ましくは、被験体データおよび測定データの療法が、上記記録領域に記録され得る。ただし、目的に応じ、プライバシー保護などを意図する場合には、これら情報の一部のみが上記記録領域に記録され得る。この場合このようなデータは暗号化されて記録されてもよい。

【 0 1 4 6 】

好ましくは、上記生体分子を検出する手段と同一の手段を用いて読めるように上記チップ属性データが記録され得る。そのような検出手段としては、蛍光分析

装置、分光光度計、シンチレーションカウンター、ルミノメーターなどが挙げられるがそれらに限定されず、生体分子を検出することができる手段であればどのようなものでもよい。チップ属性データと生体分子とが同じ検出手段によって読むことができることから、一回の読み取り動作により、生データの検査および測定条件の読み取りの両方を行うことができ、動作時間の大幅な短縮および信号送受信設備の簡略化を行うことができる。

【 0 1 4 7 】

好ましい実施形態では、上記基板に特異的なマークがさらに付され得る。基板に特異的なマークを付することによって、基板の照合をダブルチェックすることができ、診断・検査ミスを減少させることができる。別の好ましい実施形態では、チップ属性データに基づく特定のマークが配置され得る。このような特定のマークを配置することによって、チップ属性データの読み取りを簡単にすることができる。

【 0 1 4 8 】

別の実施形態において、上記チップ属性データは、上記生体分子属性データを含み得る。生体分子属性データを生体分子チップに含ませることによって、チップのみを用いて、種々の検査および診断をすることができる。他の実施形態では、このチップ属性データは、他の場所において管理することができる。他の場所において管理することによって、生体分子チップが不本意に第三者にわたったときにも個人情報の不用意な漏れを防ぐことができる。

【 0 1 4 9 】

別の実施形態において、上記生体分子のアドレスに関する情報がさらに記録され得る。アドレスに関する情報としては、本発明において定義された配置またはパターンによる幾何的情報によるアドレス情報が挙げられる。アドレスに関する情報を生体分子チップに含ませることによって、スタンダローンの検査を行うことができる。アドレスに関する情報もまた、他の場所において管理することができる。他の場所において管理することによって、生体分子チップが不本意に第三者にわたったときにも個人情報の不用意な漏れを防ぐことができる。好ましい実施形態においてこのアドレスは、トラッキングアドレスであり得る。

【 0 1 5 0 】

さらに好ましい実施形態において、上記チップ属性データは、暗号化され得る。暗号化は、データ全部について行われてもよいし、一部について行われてもよい。好ましくは、個人情報データ、生体分子属性データおよび測定データが暗号化され得る。これらのデータは、別々の暗号化手段で暗号化されていてもよい。このような暗号化の手段は当該分野において周知であり、たとえば、公開鍵を用いた手段が挙げられるがそれらに限定されない。

【 0 1 5 1 】

別の実施形態において、上記生体分子を検出するために使用される標識に関するデータが記録され得る。標識としては、生体分子を標識するためのものであればどのようなものでもよく、例えば、蛍光分子、化学発光分子、放射性同位体などが挙げられるがそれらに限定されない。そのような標識に関するデータを含ませることによって、生体分子チップのみを用いた検査または診断を行うことが可能となる。好ましくは、上記標識に関するデータは、励起光波長および蛍光波長の少なくとも1つを含み、より好ましくは、その両方を含む。

【 0 1 5 2 】

本発明の生体分子チップにおいて使用される生体分子は、天然に存在するものでもよく合成されたものでもよく、そのような生体分子としては、タンパク質、ポリペプチド、オリゴペプチド、ペプチド、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、ヌクレオチド、核酸（例えば、cDNA、ゲノムDNAのようなDNA、mRNAのようなRNAを含む）、ポリサッカリド、オリゴサッカリド、脂質、低分子（例えば、ホルモン、リガンド、情報伝達物質、有機低分子など）、これらの複合分子などが挙げられるがそれらに限定されない。好ましくは、生体分子は、核酸またはタンパク質であり、より好ましくは、DNA（例えば、cDNAまたはゲノムDNA）であり得る。別の好ましい実施形態では、生体分子は、PCRなどの増幅手段によって増幅されたDNAであり得る。別の好ましい実施形態では、合成されたタンパク質であり得る。

【 0 1 5 3 】

別の局面において、本発明は、生体分子チップを提供する。この生体分子チッ

プは、1) 基板；および2) 上記基板に配置された生体分子、を備え、上記生体分子のスポットの間隔は、少なくとも1つの等間隔でない間隔を含み、上記等間隔でない間隔から、上記生体分子のスポットのアドレスが特定可能である。等間隔でない間隔を少なくともひとつ含むことにより、その間隔を基点として、他のスポットの相対位置を特定することができる。この構成を用いることで、すべての生体分子を検出する工程およびサンプルとの接触後に相互作用を起こしたスポットを検出する工程のみで、他に位置を同定する工程を行うことなく、相互作用を起こしたスポットのアドレスを同定することが可能になる。このようなアドレス特定の方法を、本明細書において特定「配置」によるアドレス特定ということがある。特定配置によるアドレス特定の例は、図47に例示される。図47では、生体分子は、302に示されるように等間隔の間隔で並んでいるが、このうち少なくとも1つの生体分子同士の間隔は、303に示されるように等間隔ではない。この等間隔ではない間隔を起点にすれば、どのようなスポットもアドレス特定することができる。

【0154】

好ましくは、上記等間隔でない間隔は、変調されている。本明細書において変調とは、スポットの間隔に変化を与えることをいう。変調は、規則的な変調でもよく、不規則な変調でもよい。そのような変調としては、二進数法で00、01、10、00、01、01のような配列が挙げられるがそれらに限定されない。変調を変化させることによって、より効率よいアドレス特定を行うことが可能となる。

【0155】

ある実施形態では、上記等間隔でない間隔は、少なくとも2つの方向において存在し得る。好ましくは、この2つの方向における等間隔でない間隔は、互いに識別可能であり得る。このような少なくとも2つの方向における等間隔でない間隔を使用することによって、表裏がひっくり返ったデータを読み取った場合でも確実にアドレス特定することができる。このような等間隔でない間隔は、複数存在することが好ましくあり得る。また、このような等間隔でない間隔は、基板上に散在させることも可能である。

【 0 1 5 6 】

別の実施形態において、本発明は、生体分子チップであって、1) 基板；および2) 上記基板に配置された生体分子、を備え、上記生体分子は、弁別可能な第1の生体分子と第2の生体分子とを含み、上記第1の生体分子のスポットと、上記第2の生体分子のスポットとのスポット配列状態から、上記生体分子のアドレスが特定可能である、生体分子チップを提供する。少なくとも二種類の弁別可能な生体分子を含ませることによって、すべての生体分子を検出する工程およびサンプルとの接触後に相互作用を起こしたスポットを検出する工程のみで、他に位置を同定する工程を行うことなく、相互作用を起こしたスポットのアドレスを同定することが可能になる。このようなアドレス特定の方法を、本明細書において特定「パターン」によるアドレス特定ということがある。特定パターンによるアドレス特定の例は、図48に例示される。図48では、第一の生体分子311は第二の生体分子312とは弁別可能である。この例では、第二の生体分子312を起点にすれば、どのようなスポットもアドレス特定することができる。

【 0 1 5 7 】

本明細書において、「弁別可能」とは、少なくとも1つの検出手段（肉眼、蛍光測定装置、分光光度計、放射線測定装置などを含むがそれらに限定されない）によって、識別をすることができることをいう。従って弁別可能な生体分子とは、例えば、肉眼で識別可能な分子であり得、あるいは励起されたときに異なる蛍光を発する分子であってもよい。弁別可能であるとは、同じ標識であって、異なるレベル（例えば、色素量などの相違）で識別されることも包含される。

【 0 1 5 8 】

本発明の特定配置または特定パターンによるアドレス特定生体分子チップの1つの実施形態において、上記生体分子スポットの間に上記生体分子とは弁別可能な標識がさらに配置され得る。そのような標識は、本明細書で定義されるどのような標識であってもよいが、上記生体分子と同じ検出手段で検出可能であるものが好ましくあり得る。

【 0 1 5 9 】

本発明の特定配置または特定パターンによるアドレス特定生体分子チップの1

つの実施形態において、上記弁別可能な標識は、検出手段により検出可能である。そのような検出手段としては、蛍光分析装置、分光光度計、シンチレーションカウンタ、ルミノメーターなどが挙げられるがそれらに限定されず、生体分子を検出することができる手段であればどのようなものでもよい。

【 0 1 6 0 】

本発明の特定配置または特定パターンによるアドレス特定生体分子チップの1つの実施形態において、上記標識は、上記基板上において水平方向および垂直方向に配置され得る。

【 0 1 6 1 】

本発明の特定配置または特定パターンによるアドレス特定生体分子チップの1つの実施形態において、同期マークがさらに配置され得る。同期マークを配置することによって、アドレス特定がさらに容易になる。

【 0 1 6 2 】

本発明の特定配置または特定パターンによるアドレス特定生体分子チップの1つの実施形態において使用される生体分子は、天然に存在するものでもよく合成されたものでもよく、そのような生体分子としては、タンパク質、ポリペプチド、オリゴペプチド、ペプチド、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、ヌクレオチド、核酸（例えば、cDNA、ゲノムDNAのようなDNA、mRNAのようなRNAを含む）、ポリサッカリド、オリゴサッカリド、脂質、低分子（例えば、ホルモン、リガンド、情報伝達物質、有機低分子など）、これらの複合分子などが挙げられるがそれらに限定されない。好ましくは、生体分子は、核酸またはタンパク質であり、より好ましくは、DNA（例えば、cDNAまたはゲノムDNA）であり得る。別の好ましい実施形態では、生体分子は、PCRなどの増幅手段によって増幅されたDNAであり得る。

【 0 1 6 3 】

他の局面において、本発明は、生体分子チップを提供する。この生体分子チップは、1) 基板；および2) 上記基板に配置された生体分子、を備え、上記基板における上記生体分子のスポットの裏側に、属性データが格納されたスポットが配置される。このように、属性データを格納したスポットを生体分子の裏側に配

置することによって、1回の読み取りで両方のデータを検出し、検査および／または診断することができる。好ましくは、この属性データは、アドレス情報を含み得る。属性データは、生体分子属性データなどを含んでいてもよい。

【0164】

他の局面において、本発明は、生体分子チップであって、1) 基板；2) 上記基板に配置された生体分子；および3) データ記録領域を備える、生体分子チップを提供する。このように、データ記録領域を備えることにより、生体分子チップのみを使用した検査および／または診断を行うことができる。好ましくは、上記データ記録領域は、上記生体分子が配置された面の裏面に配置される。

【0165】

1つの局面において、本発明は、生体分子チップの標識を検出する方法を提供する。この方法は、1) 少なくとも1つの標識された生体分子が配置された生体分子チップを提供する工程；2) 上記生体分子チップ上の上記生体分子を検出する検出素子を順次切り替える工程；および3) 上記検出素子で検出された信号を同定する工程、を包含する。この方法により、生体分子チップにおいて効率よくかつリアルタイムな信号検出を行うことができる。好ましくは、この方法は、4) 上記検出された信号の各々を加算する工程、をさらに包含する。1つの実施形態において、この信号は、波長分離ミラーを用いて分離され得る。別の実施形態において、上記生体分子基板はさらに同期マークを含み、上記標識は、上記同期マークに基づいて特定され得る。同期マークを含ませることによって、スムーズなアドレス特定が可能になる。別の実施形態において、上記生体分子基板はさらに上記生体分子の裏面にアドレス情報を含み、上記標識は、上記アドレス情報に基づいて特定される。

【0166】

他の局面において、本発明は、生体の情報を検査する方法を提供する。この方法は、1) 上記生体からの生体分子試料を提供する工程；2) 本発明の生体分子チップを提供する工程；3) 上記生体分子試料と上記生体分子チップとを接触させ、上記生体分子試料と上記生体分子上に配置された生体分子との間の相互作用を生じさせる条件下に置く工程；および4) 上記相互作用に起因する信号を検出

する工程であって、上記信号は、上記生体の少なくとも1つの情報パラメータの指標であり、上記信号は上記等間隔でない間隔または上記スポット配列状態から割り当てられたアドレスに関連づけられる、工程、を包含する。

【0167】

本発明の生体の情報を検査する方法の好ましい実施形態において、上記試料はタンパク質を含み、上記生体分子チップ上に配置された生体分子は抗体であるか、あるいは上記試料は抗体を含み、上記生体分子チップ上に配置された生体分子はタンパク質である。ここで、検査方法では、核酸同士のハイブリダイゼーションが検出される。このハイブリダイゼーションは、種々のストリンジェンシー条件下で行われ得る。SNPを検出するときは、ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件が使用され得る。関連性を有するが種が遠いと考えられる遺伝子を検索する場合、緩やかなハイブリダイゼーション条件をしてもよい。このようなハイブリダイゼーション条件は、当業者はその状況に応じて、周知慣用技術から決定することができる。

【0168】

本発明の生体の情報を検査する方法の好ましい実施形態において、上記生体分子試料はタンパク質を含み、上記生体分子チップ上に配置された生体分子は抗体である。ここで、この検査方法では、抗原抗体反応が検出される。抗原抗体反応では、種々のストリンジェンシー条件下で反応が検出され得る。抗体はモノクローナル抗体であってもポリクローナル抗体であってもよい。好ましくは、モノクローナル抗体であり得る。抗体はまた、キメラ抗体、ヒト化抗体などであってもよい。

【0169】

好ましい実施形態では、本発明の方法は、上記生体分子試料を標識分子で標識する工程をさらに包含する。試料を、所望の標識分子で標識することにより、所望の検出手段を使用することができる。

【0170】

本発明の生体の情報を検査する方法の好ましい実施形態において、上記標識分子は、上記生体分子チップ上に配置された生体分子と弁別可能であり得る。生体

分子から弁別可能な標識を用いることにより、相互作用を起こしたスポットの検出が容易になる。生体分子から弁別可能な標識とは、上述のように、生体分子と少なくとも一つの検出手段によって識別し得る標識を言う。

【0171】

本発明の生体の情報を検査する方法の好ましい実施形態において、上記標識分子は、蛍光分子、燐光分子、化学発光分子または放射性同位体を含む。この場合、標識分子の種類に応じた検出手段が使用され得る。

【0172】

本発明の生体の情報を検査する方法の好ましい実施形態において、上記信号を検出する工程は、上記相互作用が生じた場所とは異なる場所で行われてもよく、上記相互作用が生じた場所と同じ場所で行われもよい。異なる場所で行われる場合には、信号を暗号化してもよい。そのような暗号化は当該分野において周知であり、例えば、公開鍵を使用した暗号が使用され得る。異なる場所で行うことにより、診断または検査のアウトソーシングが可能になり得る。

【0173】

本発明の生体の情報を検査する方法の好ましい実施形態において、上記信号をフィルタリングして、必要な情報に関連する信号のみを抽出する工程を包含し得る。この工程は、外部に検査を委託する際に、個人情報の保護を行うために必要であり得る。

【0174】

別の局面において、本発明は、被験体を診断する方法を提供する。この方法は、1) 上記被験体からの試料を提供する工程；2) 本発明の生体分子チップを提供する工程；3) 上記試料と上記生体分子チップとを接触させ、上記試料と上記生体分子上に配置された生体分子との間の相互作用を生じさせる条件下に置く工程；4) 上記相互作用に起因する信号を検出する工程であって、上記信号は、上記被験体の少なくとも1つの診断指標であり、上記信号は上記等間隔でない間隔または上記スポット配列状態から割り当てられたアドレスに関連づけられる、工程；および5) 上記信号から上記診断指標を判定する工程、を包含する。

【0175】

本発明の生体の情報を検査する方法の好ましい実施形態において、上記生体分子試料は核酸を含み、上記生体分子チップ上に配置された生体分子は核酸である。ここで、検査方法では、核酸同士のハイブリダイゼーションが検出される。このハイブリダイゼーションは、種々のストリンジェンシー条件下で行われ得る。SNPを検出するときは、ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件が使用され得る。特定疾患に関連する核酸を生体分子チップに配置することにより、ハイブリダイゼーションに起因する信号は、その特定疾患の指標となり得る。

【0176】

本発明の生体の情報を検査する方法の好ましい実施形態において、上記試料はタンパク質を含み、上記生体分子チップ上に配置された生体分子は抗体であるか、あるいは上記試料は抗体を含み、上記生体分子チップ上に配置された生体分子はタンパク質である。ここで、この検査方法では、抗原抗体反応が検出される。抗原抗体反応では、種々のストリンジェンシー条件下で反応が検出され得る。特定の疾患または状態に関連するタンパク質または抗体を生体分子チップに配置することによって、検出される信号は、その特定の疾患または状態に関連する指標となり得る。

【0177】

本発明の生体の情報を検査する方法の好ましい実施形態において、上記試料を標識分子で標識する工程をさらに包含する。試料を、所望の標識で標識することにより、所望の検出手段を使用することができる。ここで、上記標識分子は、上記生体分子チップ上に配置された生体分子と弁別可能であり得る。生体分子と弁別可能な標識を用いることにより、相互作用を起こしたスポットの検出が容易になる。

【0178】

本発明の生体の情報を検査する方法の好ましい実施形態において、上記標識分子は、蛍光分子、リン光分子、化学発光分子または放射性同位体を含む。この場合、標識分子の種類に応じた検出手段が使用され得る。

【0179】

本発明の生体の情報を検査する方法の好ましい実施形態において、上記診断指

標は、疾患または障害の指標であり得る。別の実施形態において、上記診断指標は、一塩基多型（SNP）に基づき得る。この診断指標はまた、遺伝子疾患に関連し得る。別の実施形態では、上記診断指標は、タンパク質の発現量に基づき得る。上記診断指標は、生化学検査の検査値に基づき得る。このような生化学検査の検査値は、複数使用され得る。

【0180】

本発明の生体の情報を検査する方法の好ましい実施形態において、上記判定する工程は、上記相互作用が生じた場所とは異なる場所で行われてもよく、上記相互作用が生じた場所と同じ場所で行われてもよい。異なる場所で判定が行われる場合は、特に、本発明は、上記信号を暗号化する工程をさらに包含し得る。異なる場所で行うことにより、診断または検査のアウトソーシングが可能になり得る。このようなアウトソーシングは、産業上利用可能な業に相当する。

【0181】

本発明の生体の情報を検査する方法の好ましい実施形態において、上記信号をフィルタリングして、必要な情報に関連する信号のみを抽出する工程をさらに包含してもよい。このことにより、この工程は、外部に検査を委託する際に、個人情報情報の過度の漏洩を避け、個人情報情報の保護を行うために必要であり得る。

【0182】

本発明の生体の情報を検査する方法の好ましい実施形態では、上記検出する工程において生体分子属性データは隠されており、上記判定する工程において個人情報データは隠されている。このことにより、診断に必要な情報の全部がある個人または一機関に集中することが避けられ、個人情報情報の保護が達成される。

【0183】

別の局面において、本発明は、生体の情報の検査装置を提供する。この検査装置は、1) 本発明の生体分子チップ；2) 上記生体分子チップに流体連絡する試料注入部；3) 上記生体分子上に配置された生体分子と、上記試料注入部から注入される生体分子試料との接触および相互作用を制御する反応制御部；および4) 上記相互作用に起因する信号を検出する検出部であって、上記信号は、上記生体の少なくとも1つの情報パラメータの指標であり、上記信号は上記等間隔でな

い間隔または上記スポット配列状態から割り当てられたアドレスに関連づけられる、検出部、を備える。この装置は、アドレス特定を別途行うことなく、生体の情報を検査することができる。

【 0 1 8 4 】

好ましい実施形態において、本発明の検査装置は、上記信号の送受信部をさらに備える。信号の送受信部を備えることによって、外部にまたは外部からの情報の送受信を行うことができる。この送受信部は、フレキシブルディスクドライブ、MOドライブ、CD-Rドライブ、DVD-Rドライブ、DVD-RAMドライブのような記録装置ドライブに接続されていてもよく、インターネット、イントラネットのようなネットワークに接続されていてもよい。

【 0 1 8 5 】

好ましい実施形態において、本発明の検査装置は、上記信号の記録領域をさらに備える。記録領域を備えることにより、検査結果を保存することが可能になる。複数回検査装置を使用する際には、保存された検査結果の比較を行うことも可能になる。

【 0 1 8 6 】

別の局面において、本発明は、被験体の診断装置を提供する。この診断装置は、1) 本発明の生体分子チップ；2) 上記生体分子チップに流体連絡する試料注入部；3) 上記生体分子上に配置された生体分子と、上記試料注入部から注入される生体分子試料との接触および相互作用を制御する反応制御部；4) 上記相互作用に起因する信号を検出する検出部であって、上記信号は、上記生体の少なくとも1つの情報パラメータの指標であり、上記信号は上記等間隔でない間隔または上記スポット配列状態から割り当てられたアドレスに関連づけられる、検出部；および5) 上記信号から上記診断指標を判定する、判定部、を備える。この装置は、アドレス特定を別途行うことなく、被験体を診断することができる。

【 0 1 8 7 】

好ましい実施形態において、本発明の診断装置は、上記信号の送受信部をさらに備える。信号の送受信部を備えることによって、外部にまたは外部からの情報の送受信を行うことができる。この送受信部は、フレキシブルディスクドライブ

、MOドライブ、CD-Rドライブ、DVD-Rドライブ、DVD-RAMドライブのような記録装置ドライブに接続されていてもよく、インターネット、イントラネットのようなネットワークに接続されていてもよい。

【0188】

好ましい実施形態において、本発明の診断装置は、上記信号の記録領域をさらに備える。記録領域を備えることにより、診断結果を保存することが可能になる。複数回診断装置を使用することにより、保存された診断結果の比較を行うことも可能になる。

【0189】

別の局面において、本発明は、生体検査システムを提供する。この生体検査システムは、A) 主サブシステムおよびB) 副サブシステムを備える。ここで、主サブシステムは、1) 本発明の生体分子チップ；2) 上記生体分子チップに流体連絡する試料注入部；3) 上記生体分子上に配置された生体分子と、上記試料注入部から注入される生体分子試料との接触および相互作用を制御する反応制御部；4) 上記生体分子に起因する信号および上記相互作用に起因する信号を検出する検出部であって、上記信号は、上記生体の少なくとも1つの情報パラメータの指標であり、上記信号は上記等間隔でない間隔または上記スポット配列状態から割り当てられたアドレスに関連づけられる、検出部；および5) 信号を送受信する送受信部、を備える。副サブシステムは、1) 信号を送受信する送受信部；および2) 上記主サブシステムから受信した上記信号から検査値を算出する、検査部、を備える。ここで、上記主サブシステムと、上記副サブシステムとは、ネットワークで接続されている。

【0190】

好ましくは、上記主サブシステムと、上記副サブシステムとは、ネットワークで接続されている。

【0191】

別の好ましい実施形態では、上記副サブシステムが受信する信号は、上記副サブシステムが測定した測定データに関する信号を含む。

【0192】

より好ましくは、上記属性データは、チップID、個人情報データおよび生体分子属性データを含み、上記主サブシステムは、上記チップIDと上記個人情報データとを含み上記生体分子属性データを含まず、上記副サブシステムは、上記チップIDと上記生体分子属性データとを含み、上記個人情報データは含まず、上記副サブシステムは、要求に応じて判定された上記検査値を上記主サブシステムに送信する。このことにより、本発明の生体検査システムは、情報を第三者に漏洩することなく、また仮に漏洩したとしても、プライバシーを保護するように生体の検査をすることができる。好ましい実施形態では、送受信される上記信号は暗号化されている。

【0193】

好ましくは上記ネットワークは、インターネットであり得るが、その他のネットワーク（例えば、イントラネットなど）でもよい。

【0194】

別の局面において、本発明は、被験体の診断システムを提供する。この診断システムは、A) 主サブシステムおよびB) 副サブシステムを備える。主サブシステムは、1) 本発明の生体分子チップ；2) 上記生体分子チップに流体連絡する試料注入部；3) 上記生体分子上に配置された生体分子と、上記試料注入部から注入される生体分子試料との接触および相互作用を制御する反応制御部；4) 上記相互作用に起因する信号を検出する検出部であって、上記信号は、上記生体の少なくとも1つの情報パラメータの指標であり、上記信号は上記等間隔でない間隔または上記スポット配列状態から割り当てられたアドレスに関連づけられる、検出部；および5) 信号を送受信する送受信部、を備える。副サブシステムは、1) 信号を送受信する送受信部；および2) 上記主サブシステムから受信した上記信号から上記診断指標を判定する、判定部、を備える。ここで、上記主サブシステムと、上記副サブシステムとは、ネットワークで接続されている。好ましい実施形態では、送受信される上記信号は暗号化されている。

【0195】

好ましくは、上記副サブシステムが受信する信号は、上記副サブシステムが測定した測定データに関する信号を含む。より好ましくは、上記属性データは、チ

チップID、個人情報データおよび生体分子属性データを含み、上記主サブシステムは、上記チップIDと上記個人情報データとを含み上記生体分子属性データを含まず、上記副サブシステムは、上記チップIDと上記生体分子属性データとを含み、上記個人情報データは含まず、上記副サブシステムは、要求に応じて判定された上記診断指標を上記主サブシステムに送信する。このことにより、本発明の診断システムは、情報を第三者に漏洩することなく、また仮に漏洩したとしても、プライバシーを保護するように診断することができる。

【0196】

好ましくは上記ネットワークは、インターネットであり得るが、その他のネットワーク（例えば、イントラネットなど）でもよい。

【0197】

別の局面において、本発明は、生体の情報を検査する検査装置を提供する。この検査装置は、基板の台；および上記基板上に配置された複数個の同じ種類の生体分子群；上記基板を移動させる移動手段；検査すべき試料を標識する蛍光物質を励起させるための光源；上記光源からの光を集束させる光学手段、を備える。ここで、この検査装置は、間欠発光信号に応じて上記光源を間欠発光させることにより上記蛍光物質を励起させ、上記間欠発光信号の休止期間中に光検知部により上記蛍光物質からの蛍光を検出し、上記DNA群の配置から識別情報を再生し、蛍光を発している上記生体分子群を識別することを特徴とする。

【0198】

好ましくは、検出した検出信号を加算する手段をさらに備える。別の好ましい実施形態では、波長分離ミラーをさらに備える。

【0199】

別の局面では、本発明は、生体の情報を検査する装置を製造するための、本発明の生体分子チップの使用を提供する。

【0200】

さらに別の局面では、本発明は、被験体を診断する装置を製造するための、本発明の生体分子チップの使用を提供する。

【0201】

さらに別の局面では、本発明は、医薬品スクリーニングのため、および医薬品スクリーニングする装置を製造するための、本発明の生体分子の使用を提供する。本発明はまた、医薬品スクリーニングのための生体分子チップを提供する。本発明はまた、医薬品スクリーニングのためのスクリーニング装置を提供する。本発明はまた、本発明の生体分子チップを用いた医薬品スクリーニング方法を提供する。これらの方法、装置、生体分子チップの基本的な構成は、生体分子の検査および診断と同じ原理で構成され、当業者であれば、本明細書の記載を参酌して容易に応用することができる。

【 0 2 0 2 】

以下に、好ましい形態の例示である実施例に基づいて本発明を説明するが、以下の実施例は、例示の目的のみに提供される。従って、本発明の範囲は、実施例のみに限定されるものではなく、特許請求の範囲によってのみ限定される。

【 0 2 0 3 】

【実施例】

以下に最良の形態を本発明の具体的な実施例として、図 1 ～ 図 4 6 を用いて説明する。

【 0 2 0 4 】

(実施例 1 : 生体分子チップの作製例 (1))

実施の形態では、配列の異なるキャプチャー DNA 2 を基板 1 上に配列し、固定化する方法を述べる。

【 0 2 0 5 】

図 1 (a) は、本発明の特定の配列の DNA 断片の集合体がドット形状に基板 1 に固定された DNA スポット 2 の上面図であり図 1 (b) は横断面図である。基板 1 は、通常ガラスを用いるがプラスチックでもよい。形状は、DNA チップのような四角形でもよいし、円形でもよい。DNA ドット 2 は各々異なるキャプチャー DNA を含み、基板 1 とは固定化されている。DNA ドットの大きさは、マイクロアレイの場合は直径 100 ～ 200 μm 、DNA チップの場合は、10 ～ 30 μm である。

【 0 2 0 6 】

図2および図3を用いて、各々のDNAスポットの形成法を述べる。まず図2に示すように(1)は、キャプチャーDNA3である。キャプチャーDNAの作成法は、省略するが、キャプチャーDNAと検体の標識をつけた標識DNAとをハイブリダイゼーションさせることにより、検体のDNAの配列を予想する。(2)は、キャプチャーDNA3を集めたDNA溶液4である。(3)は、DNA溶液4を被ふく材5で覆ったDNAマイクロカプセル6である。(4)はDNAマイクロカプセル6を溶液8に溶かした容器11を示す。(5)は(4)のDNAマイクロカプセル6を集めて溶液8といっしょに副皮膜で包んだマイクロカプセル9である。

【0207】

このマイクロカプセル化により、DNAの主溶液4とDNAマイクロカプセルの副溶液8の2種類の溶液が独立して選択できる。DNA溶液4は、DNAの溶液として、最適なもの、DNA3の基板1への固定化処理に必要な溶液を選択できる。また副溶液8は、ピン法やインクジェット方式等のDNAの基板1上への配置の際に最適な粘性や洗浄性付着力を選択することができるという効果がある。

【0208】

図3は、ピンスポット法により、基板1上に1番からK番までのDNAのスポットを配置する方法を示す。まずトレイ12の上には、異なる配列のキャプチャーDNAが図2の(4)で示した容器11に入ったものが、DNA番号順に数百から数千ヶ並べられている。図4(1)(2)(3)(4)に示すように、(1)で移動ピン14によりDNAの容器11よりDNAマイクロカプセルを移動ピン14に付着させ、(2)(3)でピン13の先端にDNAマイクロカプセルの溶液を付着させ(4)で洗浄部15において移動ピン14を洗浄して、n番目のDNAを除去した後、n+1番目のDNAを付着させる。図3に戻り、こうしてピンドラム16上のピン13には1番からK番までのDNAが特定の間隔を空けて、次々と付着させられる。

【0209】

この付着したDNAは、ピンドラム16の回転に伴い、次々と基板1上に付着

してゆき、基板 1 上には、DNA 3 が配置されていく。DNA の最小間隔の半分を t と定義すると図 3 では DNA の間隔が $1t$ 、 $2t$ 、 $3t$ 、 $5t$ の場合の例が示されている。

【0210】

図 7 を用いて、付着した DNA マイクロカプセル 6 と副溶液 8 の中の DNA 固定化つまり、キャプチャー DNA の基板 1 への固定化について述べる。図 7 の (1) に示すように、基板 1 上には DNA マイクロカプセル 6 と副溶液 4 が付着している。副溶液 4 の気化温度は皮膜 6 の融点より低いので (2) で温度を少し上げると副溶液 4 は蒸発し、マイクロカプセル 6 だけが残る。(3) でさらに温度を上げると皮膜 6 の融点に達し、皮膜 6 が融解し、皮膜 6 の融解液と主溶液 4 とキャプチャー DNA 3 が混合された溶液となる。この場合、皮膜 6 の気化温度を主溶液の気化温度より低くなるような材料を用いて、皮膜 6 を蒸発させてもよい。基板 1 の表面は DNA が固定しやすいように表面処理されている。このため、(4) で図 8 に示すようにキャプチャー DNA 3 が基板 1 に固定化される。(5) で主溶液 4 の一部または全部を乾燥させ (6) で洗浄して、DNA スポット 2 は完成する。

【0211】

本発明では、DNA のスポット 2 a, 2 b, 2 c の配置を変調することにより、位置情報を折り込んでいる。このことにより、各々の DNA スポット 2 が何番目の DNA スポット 2 に該当するかがわかる。同時に、図 5 のように DNA スポット領域 17 とデータ領域 18 に分離されており、データ領域には (2) データ構造に示すように、基板 ID 19 と DNA スポット位置と DNA スポット識別番号との DNA 番号対応表 20, DNA 自身の配列データ 21 (生体分子属性データ) がドット形状で変調されて記録されているため XY スキャナーでもよみ取りできる。従って、XY スキャナーで DNA スポットの配置データを読むことができる。また、試料を蛍光させるための励起用レーザーを用いてデータ領域のデータを読み取ることができる。図 6 に DNA 基板属性データのさらに具体的なデータの例を示す。データとしては、DNA 基板 ID 19、DNA 番号と位置情報との対応を示す DNA 番号位置対応表 20, 各々の DNA の DNA 配列を示す DNA

配列データ 21 が工場出荷段階でデータ領域に記録されている。但し、DNA 番号の DNA 配列データは暗号鍵で暗号化されて記録されている。個人の DNA データは、高度な個人のプライバシー情報であり、厳重に守る必要があり、RSA や楕円暗号等の公開鍵や高ビットの暗号鍵で暗号化されている。このため、検体の情報を含む DNA チップや DNA 基板が流出しても、暗号鍵がないと特定の DNA スポットの DNA 配列がわからない。従って、個人の DNA 情報が漏れることが防止されるという効果がある。さらにセキュリティを上げるには、DNA 配列データ 21 を DNA チップに記録しないで、DNA 管理センターに蓄積しておく方法が考えられる。使用者は DNA 基板 ID 19、そして標識 DNA 22 の DNA スポット 2 との反応つまり蛍光量データを DNA 管理センターに通知する。すると、センターでは DNA 基板データベースを検索し DNA 基板 ID 19 より、その基板の各々の DNA スポットの DNA 配列を求め標識 DNA 22 との反応状態と DNA 配列-病気対応データから、より分析を行ない、人間の場合なら病気の診断、予知を行い、必要な情報だけを病院等の検査技師や医師に暗号化して伝える。この方式により、プライバシー情報が不用意に漏れることを回避できる。

【 0 2 1 2 】

(実施例 2 : 生体分子チップの作製例 (2) : インクジェット方式)

ピンスポット法の場合を説明したが、次にインクジェットを用いて DNA を基板に付着させる方法を述べる。図 9 はバブルジェット (登録商標) 方式のインクジェット方式の付着装置のブロック図である。インクジェットのノズル 24 の中にはインクの供給部 25 より供給された DNA の入っているマイクロカプセル 9a, 9b と主溶液 4 だけが入った空マイクロカプセル 23a, 23b, 23c, 23d がある。特定の空カプセルにはアドレス情報を示すため特定の色素が入っている。マスター制御部 28 から送出信号発生部 29、そして送出制御回路 27 に送出命令が送られ送出部 26 が発熱してバブルが発生し、マイクロカプセル 9a は基板方向へ送出される。空マイクロカプセル 23b, 23c は送出されるが不要であるため、光検知部 31 は空マイクロカプセルにこの存在を検知すると除去信号発生部 30 から不要液除去部 32 に除去信号が送られ、偏向部 33 に偏向

電界が印加され、空マイクロカプセル 2 3 の中の不要液は点線矢印 3 4 に示すように除去され、基板へは到達しない。

【 0 2 1 3 】

光検知部 3 1 は R G B 等のカラーフィルタ 3 1 g, 3 1 h, 3 1 i をもつため、空マイクロカプセルの色情報を検出できる。またカウンタ部 1 1 1 をもち、第 1 カウンタ 1 1 1 a はマイクロカプセルブロックの数を第 2 カウンタ 1 1 1 b は DNA マイクロカプセルの個数を第 3 カウンタ 1 1 1 c は空マイクロカプセルの個数をカウントする。4 種類の色がある場合、2 b i t のアドレスデータが 1 組の空マイクロカプセルから得られるため、8 ヶの空マイクロカプセルを用いて 1 6 ビットのアドレスデータが得られる。1 6 ビットのうち 2 ビットをチェックビットに用いると、マイクロカプセルの順序や配列や数が誤まった場合チェックできるので、DNA の配置を誤まった場合でも正確にチェックでき、誤付着を防止できるという効果がある。マイクロカプセルに色をつけない場合でもマイクロカプセルを 1 ヶ、2 ヶ、3 ヶ、4 ヶと連続させることにより、2 ビット得られ 8 組なら 1 6 ビット得られるので同様のアドレスデータが得られる。光検知部 3 1 で得たマイクロカプセルのアドレス情報はアドレス出力部 3 1 p よりマスター制御部に送られる。アドレス情報により何番目の DNA を送出しているかを識別できる。例えば、図 1 5 のフローチャート図のステップ 6 8 m で示すように、n 番目の DNA カプセルが 1 ヶ多ければ次に述べる除去部で除去する。

【 0 2 1 4 】

一方、基板 1 は移動量検知部 3 5 からの信号に基づき移動量制御回路 3 6 により移動部 3 7 が基板 1 を所定量だけ移動させるので、基板 1 上には図 1 0 の (4) に示すように DNA スポット 2 a ~ 2 h が付着する。

【 0 2 1 5 】

ここで図 1 5 のフローチャートを説明する。まずステップ 6 8 a で $m = 0$, $n = 1$ と設定し、ステップ 6 8 b で同期カプセル配列を検出した場合はステップ 6 8 c で第 1 カウンタ 1 1 1 a のカプセルブロック番号 m を 1 つ増やす、ステップ 6 8 d で m が最後の番号かをチェックし、ステップ 6 8 f で m ブロック目の空マイクロカプセルの配列と順序をチェックする。ステップ 6 8 g で正しくないなら

ステップ 6 8 m へ進み、基準個数より L が多い時はステップ 6 8 n で L 分カプセルに対して送出信号 = 1 を送り、除去信号 = 1 を送るので 1 つカプセルを除去する。これを L 回繰り返すと正規の配列に戻るのでステップ 6 8 g に戻る。ステップ 6 8 m が N O の時はステップ 6 8 p に進み、基準値より L 少ない場合はステップ 6 8 q で L 分のクロックの間送出を停止する。この間の DNA スポット 2 は欠落する。そこで欠陥ブロックフラグを 1 にして、このブロックに欠陥があることを DNA 基板 2 のデータ領域 1 8 に記録するので欠陥の存在がわかる。アドレスカウンタ 1 1 2 やアドレスブロックカウンタ 1 1 3 のマイクロカプセルのアドレスを L の分だけ増加させて修正する。

【 0 2 1 6 】

さて、ステップ 6 8 g に戻りステップ 6 8 h で DNA マイクロカプセルの個数をチェックして OK なら、ステップ 6 8 i で 1 単位分だけ送出信号 = ON, 除去信号 = OFF にしてマイクロカプセルを送出し、DNA スポットが 1 形成される。この場合は欠陥でないと判断し、DNA マイクロカプセルのアドレスを 1 つ増加させる (ステップ 6 8 k)。そして、ステップ 6 8 b に戻る。こうして DNA スポット 2 を各々の DNA に対応させながら形成できる。

【 0 2 1 7 】

ここで、図 1 1 を用いてインクジェットの送出の手順を述べる。(1) (2) でノズル 2 4 の先端部に n 番目の DNA を含むマイクロカプセル 9 a が達する。(2) で送出部 2 6 に電圧が印加されると (3) で気泡が発生し、マイクロカプセル 9 a は送出され、(4) で基板 1 上に付着する。一般的にはバブルジェット (登録商標) と呼ばれる方式である。送出部 2 6 のかわりに圧電素子等の圧電素子を設け、送出電圧を印加することにより、マイクロカプセルは圧電インクジェット方式で送出しても同じ効果が得られる。同時に、n + 1 番目の DNA を含むマイクロカプセル 9 b が先端部に到達し、(5) で送出電圧が印加されると基板 1 方向へ送出される。(6) で n + 2 番目のマイクロカプセル 9 c が先端部に送られるが、光検知部 3 1 a, 3 1 b には同期マークを示す 3 つ連続した空マイクロカプセル 2 3 c, 2 3 d, 2 3 e のうち 2 3 d, 2 3 e が存在する。これらは透過率が高いため、2 つとも光検知部 3 1 により検知される。このカプセルは

同期マークとして検出されるのでこのカプセルの後のマイクロカプセル 9 d が $n + 3$ 番目の DNA を含むことが対応表からわかるので、マイクロカプセルのずれによる誤番号の DNA が送出されることが防止できる。同期マークは 2 ケ、3 ケ、4 ケの空カプセルを用い、1 組で 2 ビットのデータを含めることができる。同期用のカプセルにより、DNA 番号と DNA そのものが正確に一致した状態で送出される。もし、図 15 のステップ 68 p のように、特定の番号の DNA が送出されていない場合は、欠如情報を図 5 のデータ領域に記録する。図 12 に示すように例えば $n + 1$ 番目の DNA スポットは DNA スポット 3 a, 3 b, 3 c に示すように複数形成されるので、欠如があっても問題ない。(7) で同期カプセル 23 d, 23 e が先端部に到達するが、このカプセルは DNA を含んでおらず不要である。このため (8) で除去信号が印加され不要液除去部 32 により偏向されて除去され、基板 1 には到達しない。除去回路により基板 1 に不必要な物質が付着することを防止できる。

【0218】

図 10 を用いて光検知信号と送出信号、除去信号と DNA スポットの配置に関して述べる。まずシステムは、図 10 の (3) の基板移動クロックに基づいて動作する。まず (1) のように DNA カプセルは光透過性が低いため、(4) の送出信号に同期して検出される。同期カプセルは 2 つの光検知部 31 a, 31 b が両方とも ON になることから (2) に示すように検出される。送出信号は (4) に示すように DNA の入ったマイクロカプセルにも、入っていない同期カプセルにも生じるが、(2) の検知信号の次の送出信号に同期して (5) の除去信号が発生するので、同期カプセルは全て除去される。本発明では各々の DNA スポット 2 が何番目の DNA であるかを特定するため、(11) に示すようにアドレス等の位置データを DNA スポットの間隔として埋め込んでいる。位置データは 12 ビットの場合 (10) に示すように 00, 01, 10, 00, 01 に分割し (4) に示すように、00 の場合は 3 クロックのマーク間隔とし、01, 10, 11 の場合は各々 4 t, 5 t, 6 t とする。つまり、間隔変調を行う。また 10 t の間隔の同期マーク 37 がある。この方法により、DNA スポットの形成時に位置情報を埋め込むことができる。各々の DNA スポットのアドレスがわかるので、

図 6 に示した DNA 番号位置情報 2 0 から同期マークの最初の DNA スポットの DNA の番号がわかる。こうして本発明では全ての DNA スポット 2 の DNA 番号が特定できる。図 6 の基板 1 に記録されている DNA 番号の配列情報 2 1 を用いることにより全ての DNA スポットの配列情報がわかる。アドレスがあるため DNA スポットをよみとる時の位置の絶対精度がいらない。このため、従来のような高い精度の XY スキャナーは必要なく、精度の低い装置で作成および読み取りが可能となるため、DNA 検査装置を安価に供給することが可能となる。又、従来では DNA スポットの密度を上げようといると超高精度の製作装置読み取り装置が必要であった。本発明では密度を上げて精度の低い製作装置、読み取り装置でよい。また図 6 に示すように、同一の基板 1 に DNA スポットの属性データが記録されているため、DNA 属性を誤る可能性がなくなるという効果もある。

【 0 2 1 9 】

図 3 0 は、図 9 の方式に副ノズル 1 1 6 と副送出部 1 1 4 と副溶液供給部 1 1 5 を追加したものである。副ノズル 1 1 6 にはマイクロカプセルが供給される。副溶液供給部 1 1 5 からは副溶液が供給される。

【 0 2 2 0 】

動作を (1) ~ (6) の順に説明すると、(1), (2), (3) で DNA カプセル 9 a が送られ (4) で送出される。(5) で副溶液供給部 1 1 5 から副溶液が大量に放出され除去部 3 2 により除去される。(6) で DNA マイクロカプセル 9 b が送られる。この方式は副溶液でノズルの中を洗うので DNA 間の混合が防げる。

【 0 2 2 1 】

(実施例 3 : 生体分子チップの作製例 (3) : チューブ方式)

次に、繊維集束型方式を一つの例として本発明の具体的な生体分子チップの製造方法と構成について述べる。なお、実施例では繊維収束型の製造法を例に用いるが、本発明の特徴の一つであるプローブの含まれる生体分子スポットの配置によりアドレスやチップ ID 等のデータを埋め込む方法はピン (PIN) 法、インクジェット法、半導体マスク法等の他の製造法にも適用できる。

【0222】

この方法ではまず中空系のチューブ130にプローブ131がゲル状になって入った容器132から、特定のDNA、RNA、タンパク質等に対応するプローブ131をゲル状の溶液とともに注入する。1本ずつ異なるプローブ131a, 131b, 131c, 131d等を注入したチューブ130a, 130b, 130c, 131c, 130d等を図33(b)に示すように、x方向つまり水平方向に束ねてシート133を作成する。さらに、この束ねたシート133a, 133bを重ねることにより図33(c)に示すようにチューブ130がマトリクス状に配列されたブロック137ができる。チューブは円周状に配置して円柱状のブロックを作成してもよい。

【0223】

本発明の1つの実施形態では、この中にアドレスやデータを示すマーク用のマークチューブ134を配置する。なお、第2の方法ではプローブの溶液135またはチューブ130に特定の波長を反射もしくは吸収、もしくは蛍光を発光する材料が含まれたマークチューブ136を配置するが、詳しくは後で述べる。図33(c)では便宜上10×10のマトリクスを示しているが、実際は1辺が数百から数千のマトリクスである。

【0224】

このブロック137をZ方向にスライスすることにより、チップ138が完成し、固定板139上に固定される。固定板139は、チップを固定するためのもので、検体を入れる容器を含んでもよく、この形で出荷される。このままで検体を検査できる。この固定板にはプローブ群の属性に対応して異なる固定板ID140がバーコードや文字やピットパターンで記録されている。第1のシート133aには、工程管理用のチップIDやチップの属性データが本発明のデータ埋め込み方法により記録されている。この属性データにより異なるプローブ配列をもつチップを容易に識別できるため、チップ138に誤まった固定板ID140が付与された場合でも照合することにより容易に発見できる。

【0225】

(データの埋め込み方法)

このチップ 1 3 8 上には、各々のプローブのスポットが配置され、スポットの配置状態にデータが埋め込まれている。本文では DNA やタンパク質を検出するプローブ 1 3 1 が含まれたスポットを DNA スポット 2 と呼んだが生体分子スポットと呼んでもよい。ここでデータの埋め込み方法を述べる。具体的には図 3 5 の (3) に示すように、生体分子スポット 1 4 1 e ~ 1 4 1 p が例えば 1 0 ケ、x 方向に並んで配置されている。この両端には左端にマークスポット 1 4 2 a, 1 4 2 b が計 2 ケ、右端にはマークスポット 1 4 2 c, 1 4 2 d, 1 4 2 e が計 3 ケ配置されている。このマークスポットには生体分子を含まない場合をまず示す。生体分子を含む場合を後で述べる。

【 0 2 2 6 】

マークスポットは特定の波長に対して、生体分子スポット 1 4 1 と異なる光学特性を示す。具体的には特定の波長に対する反射率や吸収率が変っていたり、特定の波長に対する蛍光の有無や蛍光の強度が異なるため、生体分子スポット 1 4 1 とは明確に識別できる。例えば励起光や照射光に対する反射や吸収が異なると、図 3 5 の (3) の斜線で示したように光学的に明確に区別できる。マークスポット 1 4 2 の励起光に対する蛍光の波長が生体分子スポット 1 4 1 の蛍光の波長と異なっても同様の効果が得られる。このマークスポットに特定の波長の光を照射して得られる反射光もしくは蛍光の強度は図 3 5 (4) のようになる。(3) のマークスポット 1 4 2 の群を 1 つとみなして、識別マーク 1 4 3 と呼び、識別マーク 1 4 3 e, 1 4 3 f を各々例えば 2 b i t の “1 0”, “1 1” 等の符号を割り当てる。図 3 5 (2) は識別マーク 1 4 3 e, 1 4 3 f を含む全体図で識別マークの間の生体分子スポット 1 4 1 の一部を省略して示す。この図には 7 つの識別マーク 1 4 3 a ~ 1 4 3 g が示されており、各々 0 0, 1 0, 1 1, 0 1, 1 0, 1 1, 0 0 の符号を割り当てる。マークスポット 1 4 2 が 4 つ並んだ識別マーク 1 4 3 a, 1 4 3 g を同期マーク 1 4 4 a, 1 4 4 b として用いると、同期マーク 1 4 4 の間には 5 つの識別マーク 1 4 3 があるため、1 0, 1 1, 0 1, 1 0, 1 1 の 1 0 b i t のデータを埋め込むことができる。

【 0 2 2 7 】

検査装置において走査ビームもしくは CCD でこれらのマークを読み取ること

により、この領域から10bitのデータが読み取れる。この10bitを例えばアドレスデータに用いると、この領域をみるだけでこの領域のアドレスが“1011011011”であることがわかるので、識別マーク143cの右側3番目の生体分子スポット141xは、アドレス“1011011011”の23番目の生体分子スポットである。このことからこの生体分子スポットの識別番号145は“101101011-23”であることが特定できる。このようにしてマトリクスの端から数えなくてもチップ上の全ての生体分子スポット141の識別番号が1ヶ、1ヶ特定できる。従来のようにマトリクスx、y座標をマトリクスの端から求めた後に、特定する手法をもちいなくてよい。

【0228】

図40の属性テーブル146の中の、この識別番号145に該当する生体分子スポット141の属性情報を読み出すことにより、さまざまな検査および診断が可能となる。この属性情報としては、この識別番号の生体分子もしくは、この生体分子のプロープにハイブリダイズする分子のDNA、RNA、他の悪質などの配列または遺伝子情報、または特定の疾病のマーカー情報などのこの生体分子に関する属性情報が、図40の属性テーブル146に含まれる。

【0229】

実際の製造法、例えばチューブを積み重ねる製造法では、積み重ねの誤差が蓄積されるため、マトリクスのx軸およびy軸の座標軸を正確に形成できる確率は低い。従って、x、y座標から各々の生体分子スポットの識別番号を特定しても合致しない可能性が高い。識別番号が間違っていると検査結果も異なる。DNA等の検査において、誤まった検査結果で患者の診断を行なうと、誤診が多発し深刻な問題を引き起こす可能性がある。

【0230】

これに対し本発明では、生体分子スポットが正確なマトリクス状に配列されてなくても特定したい生体分子141の近辺のみを局所的にみるだけで生体分子141の識別番号を正確に特定することができるという効果がある。半導体プロセス以外の生体分子チップの製造法でも大量の生体分子スポットを含むチップの製造を可能とするものである。また半導体プロセスのように完全なマトリクス配列

であっても、スポット数が増えると検査装置のカウント時の誤まりが発生し識別番号を誤まり可能性がある。本発明を用いると、生体分子チップの端からx, yのカウンタをする必要がないためカウント誤まりが発生しない。また、各々の生体分子スポットの識別番号を近辺をみるだけで入手することができるので短時間で所望の生体分子スポットの識別番号を特定できる。

【0231】

具体的な手段としては、例えば生体分子スポット141xに波長 λ 2の蛍光を発する標識をもつDNA, RNA等がハイブリダイズされていると、波長 λ 1の励起光を照射すると、波長 λ 2の蛍光を発する生体分子スポット141xが観察できる。本発明のデータ埋め込み方法により、この生体分子スポット141xの識別番号を得て、属性テーブルよりこのDNA等の配列を知ることができるので、検体の分析や検査が可能となる。

【0232】

(実施例4：生体分子チップを用いた検査)

(検査の手順)

ここで検査や診断の手順を図41のフローチャートを用いて説明する。まず、ステップ148aでチューブ方式や半導体プロセス方式やインクジェット方式やPIN法等のチップ製造工程により作成した生体分子チップ138の表面に、蛍光標識のついた検体を付与し、ハイブリダイゼーションさせる。ステップ148bでハイブリダイズしていない不要な検体を除去する。このチップを後で述べる図14に示すレーザ走査型検査装置もしくは、CCD読み取り方式の検査装置に装着する。ステップ148cではチップ138の第1行目に書いてあるチップIDもしくは／かつ図33の固定板139上の固定板ID140を光ビームまたはCCD等で読み取り、まずチップIDや固定板IDが所定のものであるかを照合する。次にこれらのIDが予め設定されたIDリストにあるかをチェックする。以上のチェック結果が正しくないと停止する。チェック結果が正しい場合、チップIDに対応する属性テーブル146(図40参照)をインターネットやLAN等のネットワーク150を介して入手し、検査装置149のメモリー151に一旦蓄積する。

【 0 2 3 3 】

そして検査モードに入る。ステップ 1 4 8 d で $m = 0$ に設定する。ステップ 1 4 8 e で m を一つ増やし、ステップ 1 4 8 f で、まず第 1 波長 λ_1 の励起光をチップの表面に照射し、レーザーや CCD を走査しながら図 1 4 のミラー 6 5, 6 6 のような波長分離フィルタにより、特定の波長の蛍光を発する m 番目の生体分子スポットを探索する。ステップ 1 4 8 g で発見するまで継続する。 m 番目の生体分子スポットを発見すると、ステップ 1 4 8 h で励起光や参照光を照射する。反射率等の光学的特性が、生体分子スポット 1 4 1 と異なるように、マークスポット 1 4 2 の励起光の波長に対する光学的特性が設定されている。このため、図 3 5 の (2) に示すように励起光もしくは参照光で光学的に弁別できる。この場合、マークスポット 1 4 2 が生体分子スポット 1 4 1 と異なる波長の蛍光を発するように構成しても同様の効果が得られる。こうして、マークスポット 1 4 2 を検出する。ステップ 1 4 8 j で $n = 0$ とし、ステップ 1 4 8 k で n を 1 つインクリメントすると、 n 番目の識別マーク 1 4 3 の符号を特定する。ステップ 1 4 8 n で最後の n まで繰り返すと 1 つのデータ列が入手できる。このデータ列には信頼性を上げるため、エラー訂正コード 1 5 2 が含まれている。このため、ステップ 1 4 8 p でデータ列のエラー訂正を行い、誤まりのないデータ列をステップ 1 4 8 q で得る。ステップ 1 4 8 r で対象である生体分子スポットに最も近い識別マーク 1 4 3 からのスポット数をカウントすると、図 3 5 の (2) に示すように同期マークから対象とする生体分子スポット 1 4 1 (例 1 4 1 x) までの生体分子スポットの総数が算出できる。ステップ 1 4 8 s でアドレスと前記カウンタ数から m 番目の生体分子スポットの識別番号 1 4 5 を特定する。この時、蛍光の波長はフィルタ設定をみることにより特定できるので蛍光の標識番号は特定されている。

【 0 2 3 4 】

ステップ 1 4 8 t では、メモリー 1 5 1 からチップ ID に対応した属性テーブル 1 4 6 を読み出し、図 4 0 に示すように特定の識別番号の DNA 等の配列データを得ることにより、どの種の DNA や RNA やタンパク質が検体に含まれているかがわかる。ステップ 1 4 8 u でこの情報と識別番号をメモリー 1 5 1 の検査デ

ータベース 1 4 7 に登録する。ステップ 1 4 8 v では蛍光を発している生体分子スポットがもう残っていないかを確認し、まだ残っていればステップ 1 4 8 e に戻り次の蛍光している生体分子スポットを探す。もうない場合はステップ 1 4 8 x において検査データベース 1 4 7 のデータを分析プログラム 1 5 5 に送り、ステップ 1 4 8 y では分析した検査結果もしくは診断結果を出力して作業を完了する。

【 0 2 3 5 】

以上、説明したように本発明によれば生体分子スポットの配列状態にアドレスやチップ ID 等のデータが埋め込まれている。このため識別番号を得たい生体分子スポットの周囲の生体分子スポットやマークスポットの配列状態だけから得たい生体分子スポットの識別番号が得られる。このデータの中にはアドレスのみならずチップ ID やチップの属性データを含めることも可能である。この場合は、検査や分析に必要な全てのデータがチップそのものから得られる。チップより得たチップ ID と前述の固定板の固定板 ID 1 4 0 を照合することにより、固定板 ID の誤まりを検査時にもチェックできるので、工程ミスの固定板 ID の誤まりによる誤検出の発生要因を減らせる。また固定板 1 3 9 のない生体分子チップ単体の流通も可能となり、チップのコストを下げられる。

【 0 2 3 6 】

なお、説明を容易にするため図 3 5 のように、生体分子を含む生体分子スポット 1 4 1 と生体分子を含まないマークスポット 1 4 2 との 2 種類のスポットにより、アドレス等のデータを埋め込む実施例を最初に説明した。この方法は、マークスポットを追加するだけであるため製造時の管理が容易である反面、生体分子スポットの密度が低くなるという利害損失がある。この密度を上げることが要求される用途には、図 3 4 の (a') に示すように特定波長に対する反射率、吸収率、屈折率、蛍光などの光学性質が (a) の溶液 1 3 5 とは異なるマーク溶液 1 5 3 をチューブ内に入れる。 (b) のチューブ 1 3 0 c に示すようにこのチューブを配列することにより、 (d) に示すようなマーク生体分子スポット 1 5 4 がチップ上に形成される。マーク付とマーク無しの 2 種類の生体分子の溶液を準備することが効率が悪い用途の場合はチューブ 1 3 0 にマークをつけたマークチュ

ーブ 1 3 4, 1 3 6 を用いてもマークの感度は低下するが、図 3 6 で説明するマーク生体分子、スポット 1 5 4 とほぼ同様の効果が得られる。

【 0 2 3 7 】

この製造法は他にも適用できる。ピン方式の場合は図 2 の主溶液 4 もしくは、副溶液 8 にマーク材料を入れてマーク溶液 1 5 3 を作成し、図 3 8 のように白色で示す通常の溶液と黒色で示すマーク溶液の生体分子を基板 1 上に固定させる。これにより生体分子スポット 1 4 1 a ~ 1 4 1 i とマーク溶液 1 5 3 を含むマーク生体分子スポット 1 5 4 を、図 3 8 にしめすように基板 1 上に形成することができる。図 3 8 は図 3 とほぼ同じ動作をするため説明は省略する。

【 0 2 3 8 】

インクジェット方式の場合は、図 1 1 で示した同期カプセル 2 3 d, 2 3 e の代わりにマーク溶液を含む生体分子の入ったマークマイクロカプセル 1 5 6 を封入し、図 3 9 の (4) (5) (6) (7) に示すように基板 1 上にこのカプセルを付着させるようにすれば、図 3 8 と同様の生体分子スポット 1 4 1 とマーク生体分子スポット 1 5 4 の配列ができる。また、半導体マスクを用いる場合もマーク生体分子スポット部にマークとなる材料を積み重ねればよい。

【 0 2 3 9 】

上述の 3 つの製造法の場合も、チップの基板上の生体分子スポット 1 4 1 とマーク生体分子スポット 1 5 4 の配列状態は図 3 6 と同様である。また、図 3 5 のようにマーク生体分子スポット 1 5 4 の代わりにマークスポット 1 4 2 を用いてもチューブ式と同様の効果が得られる。この場合は 3 つの製造法において、生体分子を入れないでマーク溶液のみを溶液もしくは材料をチップの基板上に固定すればよい。4 つの製造方法の実施例を述べたが、このようにして 4 つの例以外の様々な生体分子チップの製造法においても、本発明を適用することができる。

ここで図 3 5 に戻り別のデータ埋め込み方法を述べる。図 3 5 の (2) (3) は連続する個数を 1 ケから n ケとしたマークスポット 1 4 2 を配列し、アドレス等のデータを埋め込んだ状態を示している。図 4 1 以下カッコ内は (図 3 6 の場合を示す) の (5) では、マークスポット 1 4 2 (マーク生体分子スポット 1 5 4) 間の間隔を埋め込みたいデータに応じて変えることによりデータを埋め込んで

いる。具体的には、8つの生体分子スポット分の間隔をもつ2つのマークスポットを同期マーク157と定義する。同期マーク157a, 157bの間のマークスポット142（マーク生体分子スポット154）の間隔は各々4, 5, 6, 7, 4であるので、7進法で5桁つまり、7の5乗分のデータを埋め込むことができる。このデータにアドレスデータ、エラー訂正コード、チップの属性データを含めることができる。この場合、マークスポットは一番間隔が長いいため容易に検出できる。

【0240】

また、図35（図36）の（6）は、2つ連続したマークスポット142（マーク生体分子スポット154）を同期マーク158として配列した方法を示している。この場合、同期マーク158a, 158b間のマークスポット142（マーク生体分子スポット154）の間隔は3, 6, 4, 5, 8であるため、7の5乗のデータが埋め込むことができる。

【0241】

図37の（a）はチューブ方式のチューブに扁平チューブ160を用いて、長い長生体分子スポット161a, 161b, 161cと生体分子スポット141a～141kを配置したものである。長形生体分子スポット161aを1つのマークスポットと見なすと、2つ並んだ長形生体分子スポット161a, 161bは同期マーク162と定義できる。図35の（6）の同期マーク158と同様に、図37の生体分子スポット141k, 141jの7個の配列から7のデータが読み取れる。こうして、図37（b）に示すように長形生体分子スポット161bと次の長形生体分子スポット161（図示せず）との間に“75456”の8進法の5桁のデータを埋め込むことができる。

【0242】

本発明ではエラー訂正符号を用いてデータの誤まりを訂正する手法をとっている。10ビットの場合は図110のデータ構成図に示すように A_0 から A_9 までの10ビットの元データ159に対し、リードソロモン符号方式やターボ符号を用いて生成した C_0 , C_1 の2ビットのエラー訂正符号152を付加することにより、エラーが訂正される。このため埋め込むデータの信頼性が上がりアドレス等の

重要データを間違えることがなくなる。図 4 2 では横方向のみのエラー訂正符号を用いたが、縦方向のエラー訂正符号を加えた積符号方式にすると演算や元データの入手に時間を要するが埋め込みデータの信頼性が向上する。

【 0 2 4 3 】

(実施例 4 : 生体分子チップ用検出装置)

以上のようにして、キャプチャー DNA が配置された DNA チップ、DNA 基板が製作できる。この DNA 基板を用いることにより DNA やタンパク質の検査ができる。

【 0 2 4 4 】

検体から cDNA 等の DNA を抽出し、蛍光材 3 8 を標識として附加した標識 DNA 2 2 を作成する。図 1 3 (1) に示すように本発明の DNA 基板上に注入する。摂氏数十度加熱等の特定の条件下におくことによりハイブリダイゼーションを生じせしめる。図 1 3 (2) に示すように n 番目の DNA スポットにおいて、標識 DNA 2 2 とキャプチャー DNA 3 a とが結合する。

【 0 2 4 5 】

ここでこの標識 DNA や標識タンパク質を本発明の DNA 基板を用いて検出する方法について述べる。図 1 4 は、検出用の検出装置 3 9 のブロック図を示す。まず左半分のブロックを説明する。レーザー等の励起用光源 4 0 から出た光は波長選択性をもつミラー 4 1 によりレンズ 4 2 により収束し、基板 1 上に焦点を結ぶ。基板 1 からの反射光はミラー 4 1 と偏光ミラー 4 2 を介して検出部 4 3 に達し、フォーカス誤差信号検出部 4 5 によりフォーカス誤差とトラッキング誤差が各々、フォーカス制御回路 4 6, トラッキング制御回路 4 7 に送られ、アクチュエーター 4 8 によりレンズ 4 2 が駆動され、焦点とトラッキングが合うように制御される。フォーカスオフセット信号発生部 4 9 とトラックオフセット信号発生部 5 0 により、標識検出信号を最適化するためフォーカスとトラッキングにオフセットが加えることができる。本発明では DNA スポット 2 の配置に意図的に変調を加え位置情報を含めている。このデータを再生する手順を説明する。

【 0 2 4 6 】

主信号は主信号再生部 6 9 で再生され、位置情報検出部 6 4 により位置情報が

検出され、トラック番号出力部52とDNAスポット番号出力部51から走査中のDNAスポットの番号とトラックの番号がデータ処理部55に送られ、DNAスポットが特定される。

【0247】

図5に示したデータ領域18からの信号は主信号再生部においてEFMやPM等の復調部によりデータとして再生され、ECCデコーダ53でエラー訂正され、図6に示すDNA基板属性データをDNA基板属性データ読み取り部54により再生し、データ処理部55に送る。データ処理部55では現在走査中のDNAスポット2aのキャプチャーDNA識別番号58がわかるので、ミラー65により第1標識信号検出部60の蛍光データに対応させることにより、特定の識別番号のキャプチャーDNA3に対応する第1識別DNAの蛍光レベル等の標識強度データが標識信号出力部から出力される。

【0248】

DNAスポット2aに結合している第1標識DNA22の蛍光色素38へは、第1波長 λ_0 の光源40からの励起光が照射される。蛍光が発せられ半減期経過すると、蛍光レベルは半分になる。半減期は数nsから数十 μ sである。

【0249】

図17の(1)に励起光からの出力(2)に励起光によって発光した蛍光材料もしくは蛍光色素の蛍光強度を示す。図では $t = t_6$ において半減期に達する状態を示している。

【0250】

ここで、図16を用いて波長を分離する方法について詳しく述べる。 λ_0 , λ_1 , λ_2 の複数の入射光のうち、最も強度の大きい波長 λ_0 の励起光は $\lambda_0/4$ の膜厚の光学膜68aをもつミラー41により反射される。波長 λ_1 をもつ第1標識の蛍光は、 $\lambda_1/4$ の膜厚の光学膜68bをもつミラー65で反射するが、波長 λ_2 の蛍光はミラー65を透過する。こうして3つの波長は分離される。分離波長の透過光量は $1/1000$ 以下になるので、お互いのクロストークが抑圧される。このため、弱い蛍光標識レベルでも検出できる。 λ_0 に対する $\lambda/4$ フィルタを追加することにより、分離度をさらに高めることができるので、励起光源4

0の成分を抑圧できS/N比を上げられる。また、図18に示すように励起光ビーム7.1をDNAスポット2対して小さくする。例えば数 μm 程度に小さくする。するとDNAスポット2を走査方向つまり走査トラック7.2方向に分割できる。分割した部分をセル70a、70b、70c、70dと呼ぶと、走査方向に4つデータが得られるので、より精密に蛍光量の分布を測定できる。セル70g、70hを測定する場合は、トラックオフセット信号発生部50において V_0 なるトラック誤差信号を意図的に発生させ、トラッキング制御回路47に与えると、トラック方向にオフセットが発生し、図18の走査トラック7.2aに示すように、トラックがずれ、セル70g、70hを走査し励起光を与える。逆のトラック誤差信号を与えるとセル70e、70fを走査できる。こうして図18の場合、DNAスポット2を8ヶのセルに分割して走査し、励起光を与えることができる。

【0251】

次に図20を用いて検出手順を説明する。図20の(1)は、DNA基板1にDNAスポット2a~2iが配置されている。(2)で第1の蛍光波長 λ_1 の標識をもつ第1の標識DNA2.2aと第2の蛍光波長 λ_2 の標識をもつ第2の標識DNA2.2bを基板上に注入し、ハイブリダイゼーションを起こさせる。第1標識DNA2.2aはDNAスポット2b、2e、2hのDNAと相補的に結合し、第2標識DNA2.2bはDNAスポット2hと結合する。(3)で乾燥させ、波長 λ_0 の励起光源40で走査を開始する。(4)は励起光の反射光の励起光検出信号である。波長 λ_0 の励起光による蛍光には λ_0 の波長成分は含まれないので、 λ_0 だけの検出信号が得られる。ガラス等の基板1の表面は反射率をもっているが、励起光検出信号の信号レベルを上げるために図1の基板の表面にさらに反射層を形成してもよい。DNAスポット2の λ_0 に対する反射率と基板1の表面の反射率の違いから(4)のような検出信号が得られる。図10のDNAスポットの形成手順において説明したように、本発明の基板1においてはDNAパターンや配置を特定データに応じて変化させることにより位置データ等を埋め込んでいく。(4)に示すように検出信号の間隔が異なり、(5)のように各々00, 01, 10, 00, 01, 01の信号を再生できる。この信号から(6)のような

位置データつまりアドレス情報が再生できる。従って例えばDNAマーク2aは、260番目のトラックの1128番目のアドレスに位置することがわかる。検出装置は基板1のデータ領域18から図6で説明したようにDNA基板属性データを得る。具体例をあげると、DNA番号位置情報20の中の260番目のトラックのDNA識別番号の開始番号=243142である。従って、244270の識別番号のDNAであることが特定できる。さらに暗号鍵73を入手可能な使用者の場合は暗号デコーダ74によりDNA番号別配列情報21のDNA番号=244270のDNA配列情報の暗号が復号されるので、DNAスポット2がA T C T A G T A・・・のDNA配列をもつDNAであることまで特定できる。ただ、暗号鍵73をもたない使用者には、DNA配列は復号されないので、たとえDNAスポットの蛍光データがわかっても個人のDNA情報に関するプライバシーは守られる。図6の追記データ領域76には、ハイブリダイゼーションした標識DNAの第1標識属性データ77と第2標識属性データ78が追記されており各々の標識の励起光波長410nm、410nm、蛍光波長700nm、600nm半減期100ns、100ns等が記録されているので、検出装置はこの追記データにより動作のチェックもしくは設定ができる。

【0252】

図20に戻り励起光による標識の蛍光の測定手順を述べる。まず図18で述べたように走査トラック72の場合47のセル70a、70b、70c、70dを励起ビーム71は走査する。DNAスポット2bの場合、波長 λ_1 の蛍光が発生し、第1標識信号検出部(図14)により検出され(8)のような4つのセルに対応した第1標識検出信号85aが検出される。DNAスポット2gを走査した場合は、波長 λ_2 の蛍光が発生し、(9)のような第2標識検出信号85bが発生する。オフセットをかけた図18で、走査トラック72aの場合は(10)に示すように2つのセルの蛍光だけが検出された標識検出信号85cが得られる。本発明では、さらに高い標識DNAの検出感度が必要な場合は励起光源40を間欠発光させる。基板の直線方向もしくは回転方向の移動量を移動量検知部86により検知し、移動量に応じてパルス発光制御部87により、パルス発光信号88または逆相の副パルス発光信号87を発生する。1回目の走査では、(11)に

示すように、パルス発光信号 8 8 を光源 4 0 に与えると、パルス発光し、1 番目と 3 番目のセルであるセル 7 0 a, 7 0 c の蛍光が発生する。この方式だと光源 4 0 が OFF の状態の間に蛍光を検出するため、極めて高い S/N が得えられる。例えば (1 3) に示すような標識検出信号 8 5 d が得られる。この場合第 1 標識検出部の受光部を若干シフトさせると、受光効率がよくなる。2 回目つまり偶数回目の走査においては、(1 2) に示す、逆相の副パルス発光信号を光源 4 0 に与え、同じトラック 7 2 を走査させる。1 回目と逆相なので、今度はまず 2 番目と 4 番目のセルであるセル 7 0 b、2 クロック後で 7 0 d (図 1 8) に励起光が照射される。次の 1 クロックの間中は励起光が OFF になるので、セル 7 0 b もしくは、7 0 d の蛍光を励起光の妨害を受けずに検出できる。こうして 2 回走査することにより、高感度を実現しながら全てのセルの蛍光レベルを検出できるという効果がある。図 3 1 のフローチャートを用いて説明する。ステップ 1 1 8 a で 1 回走査しそのトラック上の全 DNA スポットの配置情報をメモリーに記憶する (ステップ 1 1 8 b, 1 1 8 c)。すると、ステップ 1 1 8 d で 2 回目以降は一定速度で走査すれば DNA スポットの位置はメモリーから読み出すことにより再現できる (ステップ 1 1 8 f)。

【 0 2 5 3 】

図 3 1 および図 3 2 を用いて説明するとステップ 1 1 8 g で奇数クロック時に励起光を間欠発光 (図 3 2 の (2)) させる。蛍光が発生 (図 3 2 の (4))。ステップ 1 1 8 h で図 3 2 (3) の検出許可信号に基づき蛍光を検出 (図 3 2 の (5)) する。

【 0 2 5 4 】

3 回目の走査では、ステップ 1 1 8 j で偶数クロック時に励起光を間欠発光 (図 3 2 の (6))。ステップ 1 1 8 k で間欠的に蛍光を検出する (図 3 2 の (9))。こうして、励起光の影響がなくなるため S/N が向上する。

【 0 2 5 5 】

こうして本発明ではパルス発光させても高い線方向の精度が得られる。トラック方向の精度はパルス発光で問題ない。

【 0 2 5 6 】

次に位置分解能を高めながら、感度を高める方法を述べる。図 1 9 において、基板 1 は移動しているため、セル 7 0 b は (1) (2) (3) (4) (5) (6) の順で移動する。この蛍光量を測定するには、光検出部 9 0 をアレイ構造 9 1 にして、(1') (2') (3') (4') (5') (6') のように移動量に応じて次々と切り変えて行くことにより、高い感度が分解能を保ちながら、得られる。図 2 1 は、ブロック図を示し、移動量検知部 8 7 からの信号と DNA スポット 2 の同期信号に応じて切替器 9 2 によりアレイを切替えセル 7 0 b の蛍光を追跡し、加算器 9 3 で、蛍光のデータを累積し出力する。この場合、レンズ 4 2 の焦点距離 f に対してセルの中心からの移動量が $f \times 0.05$ 以内であれば、アレイ 9 1 でセルを検出可能である。

【 0 2 5 7 】

検出装置における標識検出信号リスト 9 4 は、図 2 2 に示すようなデータとなる。このデータは励起光により図 5 のデータ領域 1 8 に記録される。この場合、1 枚の基板に全てのデータがまとめられるので、データを誤まる可能性がなくなり、誤診等の事故を防げる。

【 0 2 5 8 】

図 2 3 は、基板 1 に記録層 9 5 を追加するとともに反対側に光源 4 0 とレンズ 4 2 a を配置したものである。記録層 9 5 にデータを記録できるため大容量のデータ記録が可能となる。図 2 4 は、上下 2 つのアクチュエータ 4 8、4 8 a を機械的に結合したものである。この場合、図 2 5 に示すように DNA スポット 2 a の各位置が記録層 9 5 のアドレス 9 6 で規定できるので、開始アドレス 9 7、終了アドレス 9 8、最内周トラック番号 9 9、最外周トラック番号 1 0 0 により、DNA スポット 2 a の外形が特定でき、DNA スポットのアクセスも正確に高速に行なえる。この対応リストは記録層 9 5 に記録しておくことができる。図 2 6 は DNA スポット 2 a、2 b、2 c を長円形にしたもので、走査トラッキングがより正確に行なえる。図 2 7、図 2 8 は図 5 の DNA チップを円形にしたものである。特に図 2 8 は裏面全体を使えるので記録容量が大きい。ため、全ての DNA 配列を収容できる。本文中では DNA という用語を用いたが標識対象としては本明細書において定義される生体分子であればどのような物質（たとえば、タンパク

質)でもよい。DNAに代えてRNAを用いてもよい。また、基板に配置され得る限り、細胞または組織の一部であってもよい。

【0259】

また、実施の形態ではDNA基板の製造法の例示としてピン方式およびインクジェット方式とを用いて本発明の実施例を説明した。しかし半導体プロセス方式にも適用できる。図29に示すように半導体プロセス方式では、ガラス基板にプローブDNAを配置し、図29の(2)のようにリソグラフィーを用いてマスク120を用いてマスキングを行い特定のプローブDNAに光を当て、伸長反応の活性化させて図29の(3)のようにA、アデニン123なるプローブDNAを形成し、次に図29の(4)(5)ではC、シトシン124を形成する。この伸長反応をA、C、G、Tの4回くり返し1層を完成させる。図29の(6)に示すように4N回繰り返すとN塩基長のプローブDNAが形成される。この半導体プロセス方式のDNAチップの製造において、本発明を用いてマスキングの開口部の配置を図10の(7)のようにずらすことにより、図29では(1)のように本来のマスク121bに対してマスク121aのように特定データに対応してずらすことにより、位置データをDNAスポット配置の中に埋め込み記録することができる。

【0260】

(実施例6：ネットワーク型検査装置)

本発明の生体分子チップを用いた検査システムの動作を説明する。図43は本発明の検査システムの動作フロー図である。生体分子抽出部172において、被験者170から採取した試料171を用いて生体分子の抽出もしくは、精製もしくは増殖を行ない検体173を作成する。主検査システム174の検査部175において、この検体173を生体分子チップ138に注入し反応させる。すると、前述のように特定の生体分子スポット141のプローブと検体173の一部の分子がハイブリダイズを起こす。この部分の生体分子スポットは蛍光等の標識情報を示すので容易に検出できる。一方、生体分子チップ138からチップID19が検出できる。これらの検査データはチップID19(基板ID19をチップID19とも呼ぶ)とともに暗号化して、通信部176を介してインターネット

177もしくは通信回路を通して、検査センター等の副検査システム178の通信部179に送られる。この後、分析システム180の分析部181に送られる。分析部181では該当するチップIDの各々の生体分子スポットに対応する属性データが識別番号-属性データベース184から得ることができる。得た属性データと標識番号から検体173の遺伝子やタンパク質等の状態を特定することができる。

【0261】

遺伝子情報の場合の分析結果を図45に示す。まず、遺伝子配列に対応する遺伝子番号183を示す。その番号の遺伝子に対応する遺伝子属性184を示す遺伝子属性データには、遺伝子の配列や疾病aや性格等に関するマーカー等のデータが含まれる。この種の検査は特定の疾病の検査や特定の分子の検査に用いられるため主検査システム174から要求出力、具体的には例えば“疾病aに関する情報を出力して欲しい”といったデータが送られてくる。図45の選択出力185に示すように要求出力186に関連する情報のみが選択部182で選択され、出力部183より暗号化されて通信部179、インターネット187を介して主検査システム174に送られる。

【0262】

遺伝子検査においては、検査、分析の過程において当初目的としなかったデータも得られる。例えば、特定のガンの遺伝子情報を得たい場合に、別の疾病や性格、例えば、若年性アルツハイマー等の治療困難で不可避の疾病データや、破滅的な性格等の当初の目的外の遺伝子情報が出力されてしまうと被験者の利益を損なう恐れがある。またこの種の情報が不用意に流出するとプライバシーの問題が発生する。本発明のように要求された出力には関連のない情報や生の遺伝子情報を選択部182でフィルタリングすることにより、上記のような不必要な情報出力を防ぐことができる。

【0263】

さて、主検査システム174に送られたチップIDに対応する要求した検査結果は、診断システム187で受信され診断部188で処理される。チップID-被験者対応データベース191からチップID19からどの被験者170に関する

る情報であるかを特定できる。全てのチップ1枚1枚のチップIDは異なっている。このため、どのチップがどの被験者のものであるかがわかる。このデータは副検査システムには送られないため、患者のデータが検査部門や病院の外部に漏れることを防止できる。主検査システム側では被験者とチップIDとの関係はわかるが、そのチップIDの各々の生体分子スポットの属性データをもっていない。副検査システムから属性データを得ない限り全体的な遺伝子情報はわからない。つまり、主検査システム174と副検査システム178は、不完全な情報をそれぞれ補完的にもつことによりセキュリティを保っている。こうして被験者の遺伝子情報のセキュリティが守られる。

【0264】

この場合、チップIDは1枚毎に異なりかつ製造時に乱数化された番号が付与されている。このため、もし一つのチップID番号のチップに関する属性情報、例えば生体分子スポットの各識別番号に対応する生体分子の属性データが全て公けになった場合でも、特定のチップIDと各々のチップIDの間には全く相関がないため他のチップIDのデータを特定することはできない。副検査システムの機密性を保つ限りシステム全体のセキュリティが守られる。また主検査システムの機密性が保たれれば、チップと個人IDとチップを第3者が入手しても、個人とを関連づける情報が得られないので、さらにセキュリティが上がる。

【0265】

診断部188で被験者の疾病等の履歴データと、副検査システムから得た検査結果から診断結果を出し、診断結果出力部192から外部に出力する。または、治療方針作成部189において診断結果に基づき、治療方針を複数個作成し、優先順位をつけて治療方針出力部190から出力する。

【0266】

(疾病以外の遺伝子情報の活用)

上記の例では要求情報としては、特定の疾病に関連する情報を指定して要求出力186として送信した。さらに進めると、遺伝子情報から被験者の性格等の精神的属性が得られる。例えば、第11番染色体のドーパミンD4レセプターの第3エキソンの長い人間は、挑戦的性格であることが知られている。このように今

後、遺伝子情報から各個人の性格等の属性情報が次々と解明されていく。この点を利用して、図 4 3 の要求出力 1 8 6 に被験者の性格等の精神的特徴を示す属性データを疾病データに加えて追加する。すると副検査システムから診断システム 1 8 7 へ、被験者 1 7 0 の性格、適性等の情報が送信されてくる。治療方針作成部 1 8 9 の治療方針案の優先順位を、このデータ被験者の属性、適性データに応じて変更する。例えば、高リスク、好結果を好む被験者には高リスクで高い効果が得られる治療案の優先順位を高める。低リスクでそこそこの結果を好む被験者には、安全であるが効果の高くない治療案の優先順位を高める。この方法により、被験者や患者の性格や適性に応じた治療方針を示す診断システムが実現する。

【 0 2 6 7 】

(実施例 7 : スタンドアローン型検査装置)

図 4 3 のネットワーク型検査システムの実施例を用いて本発明のセキュリティ等の動作を説明したが、図 4 4 に示すようなスタンドアローン型の検査システム 1 9 3 にも本発明は適用できる。

【 0 2 6 8 】

図 4 3 のネットワーク型検査システムでは主検査システムと副検査システムの 2 つのシステムからなる。後者は検査センターのように中立的な機関により運用され機密性を高めることにより全体のセキュリティを保つことができる。これに対し図 4 4 のスタンドアローン型では、副検査システム 1 7 8 の代わり、システム内部に機密性が高いブラックボックス部 1 9 4 が設けられている。ブラックボックス部 1 9 4 では、出力に必要な情報以外の内部情報は全く外に漏れず、必要なデータのみ入出力部 1 9 5 から出力される。このブラックボックス部 1 9 4 により情報のセキュリティが保たれる。

【 0 2 6 9 】

大部分は図 4 3 と同じ動作をするので図 4 3 と異なる点のみ説明する。まず、検査部 1 7 5 では公開鍵暗号関数等を用いて暗号化された生体分子スポットー属性データ 1 4 6 等の暗号データがチップ 1 3 8 より再生され、ブラックボックス部 1 9 4 へ送られる。この暗号データはブラックボックス部 1 9 4 の内部の暗号復号部 1 9 7 で平文データに復号される。この平文データには生体分子チップの

各々の生体分子スポットに関する属性情報が含まれ、これらの属性情報は生体分子スポットの識別番号－属性データベース 1 8 4 に追加される。

【 0 2 7 0 】

図 4 3 の場合はネットワークを用いて主検査システムが検査センター等の副検査システムのデータベース 1 8 4 をアクセスしデータを得る。このため検査センター等の副検査システム側では全世界で生産されたチップの全ての最新のデータを入手して、その都度更新する必要があった。また、主検査システムの方もネットワークを使わない限り検査結果を得ることができない。しかし、図 4 4 の方式では最近製造されたチップであってもその属性データ 1 4 6 は生体分子チップの中にあり、その都度、チップが検査システムに装着される度にこの属性情報は、識別番号－属性データ対応データベース 1 8 4 に自動的に記録更新される。このためネットワークに接続しなくてもよい。また検査システムのメモリーには最低チップ 1 枚分のデータを保存すればよい。ため、メモリ容量を大巾に小さくできる。この方式の場合、移動型の検査装置に使うことも可能となる。図 4 3 と同様、この方式においても主検査システムから要求された出力に関連する情報のみ選択部 1 8 2 により選択されて、ブラックボックス部 1 9 4 から主検査システム 1 7 4 の診断システム 1 8 7 に送られる。

【 0 2 7 1 】

なお、ブラックボックス部 1 9 4 の製作方法としては、例えば 1 チップの L S I にブラックボックス部 1 9 4 を入れて外部端子は入出力部 1 9 5 と暗号復号部 1 9 7 のみに限定すれば、外部から内部のデータは読み取ることができないためセキュリティが保たれる。以上のように本発明の暗号データを含む生体分子チップと本発明のスタンドアローン型検査システムにより、ネットワークや外部入力データを用いることなく被験者の情報セキュリティを守りながら必要な検査や診断を実施できる。

【 0 2 7 2 】

なお、生体分子チップの属性情報は、生体分子スポットの配置データに埋め込む実施例を示したが、図 5 のようにチップと一体化された基板上にピットマーク等で光学的に記録してもよい。また、図 4 6 に示すように基板 2 0 0 上に生体分

子チップ 1 3 8 と、不揮発メモリー 2 0 1 をもつ I C チップ 1 9 8 と電極 1 9 9 を設け、I C チップ 1 9 8 の不揮発メモリー 2 0 1 に記録してもよい。検査システムにおける前記属性情報の読み出し方法も光学的に読み出ししてもよいし、電極 1 9 9 等から電氣的に読み出ししてもよい。

【 0 2 7 3 】

本明細書において引用したすべての刊行物、特許および特許文献は、本明細書において、個々に具体的に参考として援用されるように参考として援用される。本発明は、種々の特定および好ましい実施形態および技術を参照して記載してきた。しかし、多くの改変および変更が本発明の趣旨および範囲内でなされ得ることが理解されるべきである。なお、実施の形態の説明において、生体分子スポットの特定の 1 つの配列方向と同じ方向に生体分子スポットの配列を変化させる例を用いて説明した。しかし、説明を省略したが、他の方法も容易に実施できる。まず、生体分子スポットの大きさを変える方法がある。具体的には、生体分子スポットの大きさが小のものを” 0 1 ” のデータに割り当てる。中の大きさの生体分子スポットの” 1 0 ” を、大の大きさに” 1 1 ” を各々割り当てる。こうして 1 つの生体分子スポットの 3 値のデータを埋め込むことができる。

【 0 2 7 4 】

次に、生体分子スポットの特定の 1 つの配列方向と垂直方向に、世知 I 分子スポットの配置を基準位置より意図的にずらす方法がある。具体的には、基準位置に対して意図的に + 2 0 % ずらした配置の生体分子スポットの” 0 1 ” なるデータを割り当て、0 % つまり、ずらさない生体分子スポットに” 1 0 ” を割り当て、- 2 0 % ずらした生体分子スポットに” 1 1 ” を割り当てると 1 つの生体分子スポットに 3 値のデータを埋め込むことができる。当然ずらす量または分解能を増やせば、5 値、7 値などの多値データを埋め込むことができる。

【 0 2 7 5 】

また、生体分子スポットの配置は変えないで、特定の配列方向と垂直方向に生体分子スポットの大きさを変える方法がある。たとえば垂直方向に長い楕円状にした生体分子スポットに” 0 ” のデータを割り当て、円形の生体分子スポットに” 1 ” のデータを割り当てることによって、2 値のデータを埋め込むことができ

る。また配列方向と同一方向に生体分子スポットの大きさを変化させてもよい。

【 0 2 7 6 】

上記埋め込み方法の複数方式を同時に用いれば、さらに埋め込むデータ量も増やすことができる。

【 0 2 7 7 】

【発明の効果】

以上のように本発明は生体分子（たとえば、DNA、RNA、タンパク質、低分子など）の配置またはパターンそのものを変化させ、位置情報を埋め込んでいるので余分な工程を増やすことなく、従来のような高精度な位置合わせは不要とする。生体分子の種類が多く、密度が要求されるようになった時に有効性が増す方式である。また、検査装置は励起光源によりDNAスポットの位置情報をよむことができるので相対的な位置決めでよい。従来方式のような高精度の絶対的な位置決め装置は要らなくなるので、簡単な構成で装置を実現できる。また基板上にデータを記録してあり、励起光で読めるので、部品を増やすことなく同一の基板から生体分子スポットの属性データを読み出すことができるので、データの照合ミスがなくなる。以上のように顕著な効果があるため、生体の検査装置および診断装置の普及を促進させるものである。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

(a) 本発明の一実施形態によるDNAが配置された基板の上面図

(b) 本発明の一実施形態によるDNAが配置された基板の横断面図

【図 2】

本発明の一実施形態によるDNAマイクロカプセルの製造法の図

【図 3】

本発明の一実施形態によるピン法によるDNAの付着方法の図

【図 4】

本発明の一実施形態によるDNAをピンに移動させる方法の図

【図 5】

本発明の一実施形態によるDNAチップの上面図とデータ構造図

【図 6】

本発明の一実施形態による DNA 基板属性データの構造図

【図 7】

本発明の一実施形態による DNA の固定化方法の図

【図 8】

本発明の一実施形態による DNA の固定化の模式図

【図 9】

本発明の一実施形態によるインクジェット方式の DNA 送出装置のブロック図

【図 1 0】

本発明の一実施形態による DNA の基板上の配置状況を示す図

【図 1 1】

本発明の一実施形態によるインクジェット方式の送出状況図

【図 1 2】

本発明の一実施形態による基板上の DNA スポットの配置の図

【図 1 3】

本発明の一実施形態による標識 DNA のハイブリダイゼーションの図

【図 1 4】

本発明の一実施形態による検査装置のブロック図

【図 1 5】

本発明の一実施形態によるマイクロカプセル送出のフローチャート図

【図 1 6】

本発明の一実施形態によるミラーの動作図

【図 1 7】

本発明の一実施形態による励起光と蛍光との関係図

【図 1 8】

本発明の一実施形態による DNA スポットの走査状況の図

【図 1 9】

本発明の一実施形態による受光アレイと蛍光との関係図

【図 2 0】

本発明の一実施形態による蛍光の検出タイミングチャート図

【図 2 1】

本発明の一実施形態による受光アレイを含む光検知部のブロック図

【図 2 2】

本発明の一実施形態による標識検出信号のデータ例の図

【図 2 3】

本発明の一実施形態による検出装置の原理図

【図 2 4】

本発明の一実施形態による検出装置の原理図

【図 2 5】

本発明の一実施形態による DNA スポットとトラックとの関係の上面図

【図 2 6】

本発明の一実施形態による別の形状の DNA スポットの配置図

【図 2 7】

本発明の一実施形態による円形の基板の上面図

【図 2 8】

本発明の一実施形態による円形の基板の DNA エリアを示す図

【図 2 9】

本発明の一実施形態による半導体プロセス方式による DNA 基板の作成手順図

【図 3 0】

本発明の一実施形態によるインクジェット方式の動作原理図

【図 3 1】

本発明の一実施形態による複数回走査して蛍光検出する方式のフローチャート
図

【図 3 2】

本発明の一実施形態による複数回走査する方式の励起光と検出光のタイミング
チャート図

【図 3 3】

本発明の一実施形態によるチューブ方式による生体分子チップの製造方法を示

す図

【図 3 4】

本発明の一実施形態によるチューブ方式によるチューブ方式による生体分子チップの別の製造方法を示す図

【図 3 5】

本発明の一実施形態によるチューブ方式による生体分子スポットの配列図と埋め込みデータを示す図

【図 3 6】

本発明の一実施形態によるチューブ方式による生体分子スポットの配列図と埋め込みデータを示す図

【図 3 7】

本発明の一実施形態によるチューブ方式による生体分子スポットの配列図

【図 3 8】

本発明の一実施形態によるチューブ方式によるピン方式による生体分子スポットの配置方法を示す図

【図 3 9】

本発明の一実施形態によるチューブ方式によるインクジェット方式による生体分子スポットの配置方法を示す図

【図 4 0】

本発明の一実施形態によるチューブ方式による識別番号と生産分子属性データの表を示す図

【図 4 1】

本発明の一実施形態によるチューブ方式による検査手順を示すフローチャート図

【図 4 2】

本発明の一実施形態によるチューブ方式による埋め込みデータの ECC を含むデータ構成図

【図 4 3】

本発明の実施の形態におけるネットワーク型検査システムのブロック図

【図 4 4】

本発明の実施の形態におけるスタンドアローン型検査システムのブロック図

【図 4 5】

本発明の実施の形態における分析結果の表を示す図

【図 4 6】

本発明の実施の形態における生体分子チップの構造を示す図

【図 4 7】

本発明の特定配置によるアドレス特定をすることができる生体分子チップの構成を示す図

【図 4 8】

本発明の特定パターンによるアドレス特定をすることができる生体分子チップの構成を示す図。

【符号の説明】

- 1 基板
- 2 DNAスポット
- 3 DNA
- 4 主溶液
- 5 主膜
- 6 DNAマイクロカプセル
- 7 副膜
- 8 副溶液
- 9 マイクロカプセル
- 10 主容器
- 11 容器
- 12 トレイ
- 13 ピン
- 14 移動ピン
- 15 洗浄部
- 16 ピンドラム

- 1 7 DNAスポット領域
- 1 8 データ領域
- 1 9 基板ID
- 2 0 DNA番号位置対応表
- 2 1 DNA配列データ
- 2 2 標識DNA
- 2 3 空マイクロカプセル
- 2 4 ノズル
- 2 5 供給部
- 2 6 送出部（ヒーター）
- 2 7 送出制御回路
- 2 8 マスター制御部
- 2 9 送出信号発生部
- 3 0 除去信号発生部
- 3 1 光検知部
- 3 2 不要液除去部
- 3 3 偏向部
- 3 4 矢印
- 3 5 移動量検知部
- 3 6 移動制御回路
- 3 7 同期マーク
- 3 8 蛍光色素
- 3 9 検出装置
- 4 0 光源（励起用）
- 4 1 ミラー
- 4 2 レンズ
- 4 3 検出部
- 4 4 フォーカス誤差信号検出部
- 4 5 トラッキング誤差信号検出部

- 4 6 フォーカス制御回路
- 4 7 トラッキング制御回路
- 4 8 アクチュエーター
- 4 9 フォーカスオフセット信号発生部
- 5 0 トラックオフセット信号発生部
- 5 1 スポット番号出力部
- 5 2 トラック番号出力部
- 5 3 ECCデコーダ
- 5 4 DNA基板属性データ読み取り部
- 5 5 データ処理部
- 5 6 同期信号発生部
- 5 7 基板移動部
- 5 8 キャプチャーDNA番号
- 5 9 第2標識信号検出部
- 6 0 第1標識信号検出部
- 6 1 第1標識信号出力部
- 6 2 第2標識信号出力部
- 6 3 データ出力部
- 6 4 位置情報検出部
- 6 5 ミラー
- 6 6 ミラー
- 6 7 標識信号検出部
- 6 8 ステップ
- 6 9 主信号再生部
- 7 0 検出セル
- 7 1 励起ビーム
- 7 2 走査トラック
- 7 3 暗号鍵
- 7 4 暗号デコーダ

- 7 5 工場出荷データ領域
- 7 6 追記データ領域
- 7 7 第 1 標識属性データ
- 7 8 第 2 標識属性データ
- 7 9 同期データ
- 8 0 データ再生エリア
- 8 5 標識検出信号
- 8 6 移動量検知部
- 8 7 パルス発光制御部
- 8 8 パルス発光信号
- 8 9 副パルス発光信号
- 9 0 光検出部
- 9 1 アレイ
- 9 2 切替器
- 9 3 加算器
- 9 4 標識検出信号リスト
- 9 5 記録層
- 9 6 アドレス
- 9 7 開始アドレス
- 9 8 終了アドレス
- 9 9 最内周トラック番号
- 1 0 0 最外周トラック番号
- 1 1 1 カウンタ
- 1 1 2 アドレスカウンタ
- 1 1 3 アドレスブロックカウンタ
- 1 1 4 副送出部
- 1 1 5 副溶液供給部
- 1 1 6 副ノズル
- 1 1 8 ステップ

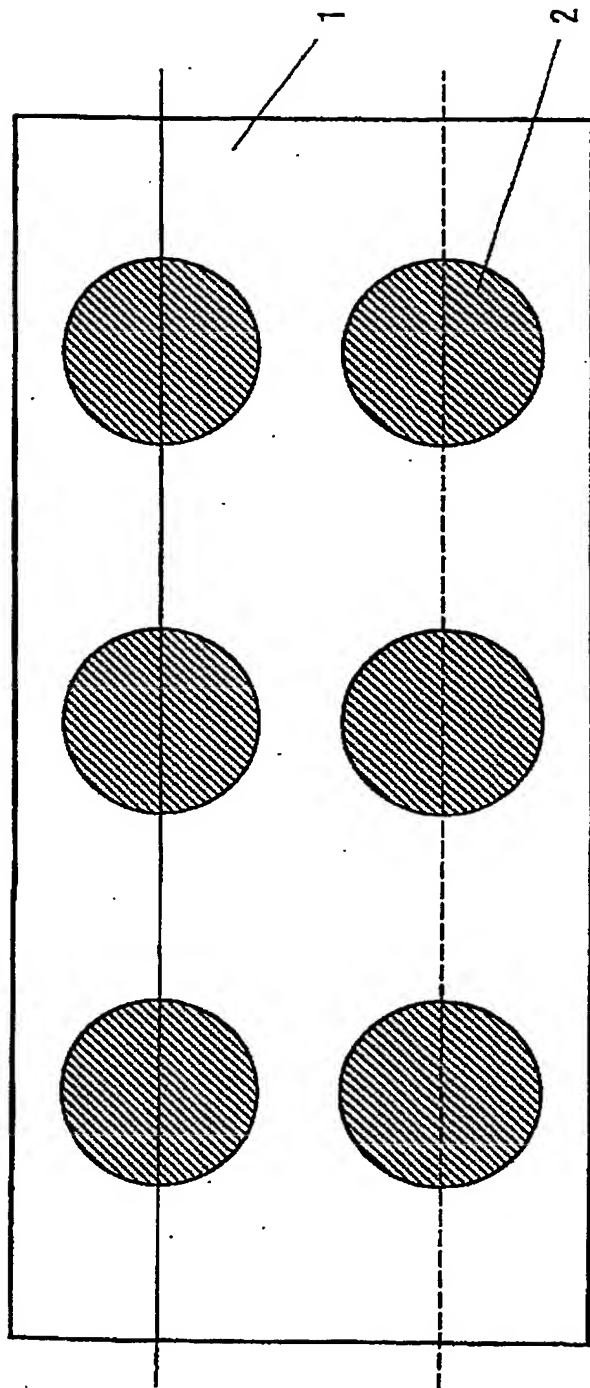
- 120 マスク
- 121 マスク (DNAスポット用)
- 122 水酸基
- 123 A (アデニン)
- 124 C (シトシン)
- 125 G (グアミン)
- 126 T (チミン)
- 130 チューブ
- 131 プローブ
- 132 容器
- 133 シート
- 134 マークチューブ
- 135 溶液
- 136 マークチューブ
- 137 ブロック
- 138 チップ
- 139 固定板
- 140 固定板 I D
- 141 生体分子スポット
- 142 マークスポット
- 143 識別マーク
- 144 同期マーク
- 145 識別番号
- 146 属性テーブル
- 147 検査データベース
- 148 ステップ (フローチャート)
- 149 検査装置
- 150 ネットワーク
- 151 メモリー

- 1 5 2 エラー訂正コード
- 1 5 3 マーク溶液
- 1 5 4 マーク生体分子スポット
- 1 5 5 分析プログラム
- 1 5 6 マークマイクロカプセル
- 1 5 7 同期マーク
- 1 5 8 同期マーク
- 1 5 9 元のデータ
- 1 6 0 扁平チューブ
- 1 6 1 長形生体分子スポット
- 1 6 2 同期マーク
- 1 7 0 被験者
- 1 7 1 試料
- 1 7 2 生体分子抽出部
- 1 7 3 検体
- 1 7 4 主検査システム
- 1 7 5 検査部
- 1 7 6 通信部
- 1 7 7 インターネット
- 1 7 8 副検査システム
- 1 7 9 通信部
- 1 8 0 分析システム
- 1 8 1 分析部
- 1 8 2 選択部
- 1 8 3 出力部
- 1 8 4 (生体分子スポット識別番号) 属性データベース
- 1 8 5 選択出力
- 1 8 6 要求出力
- 1 8 7 診断システム

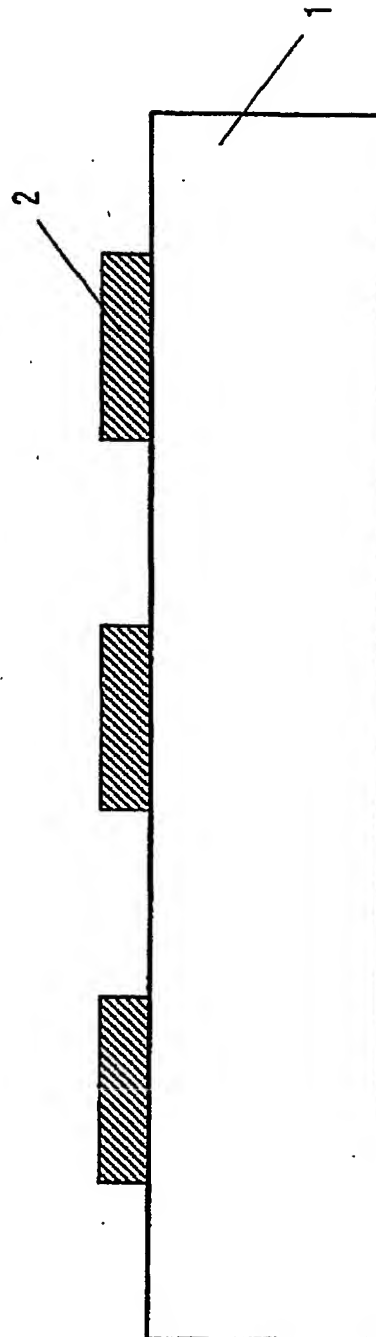
- 1 8 8 診断部
- 1 8 9 治療方針作成部
- 1 9 0 治療方針出力部
- 1 9 1 チップ I D ・ 被験者対応データベース
- 1 9 2 診断結果出力部
- 1 9 3 検査システム
- 1 9 4 ブラックボックス部
- 1 9 5 入出力部
- 1 9 7 暗号復号部
- 1 9 8 I C チップ
- 1 9 9 電極
- 2 0 0 基板
- 2 0 1 不揮発メモリー
- 3 0 0 生体分子チップ
- 3 0 1 生体分子スポット
- 3 0 2 等間隔の間隔
- 3 0 3 等間隔でない間隔
- 3 1 0 生体分子チップ
- 3 1 1 第一の生体分子スポット
- 3 1 2 第二の生体分子スポット

【書類名】 図面

【図 1】

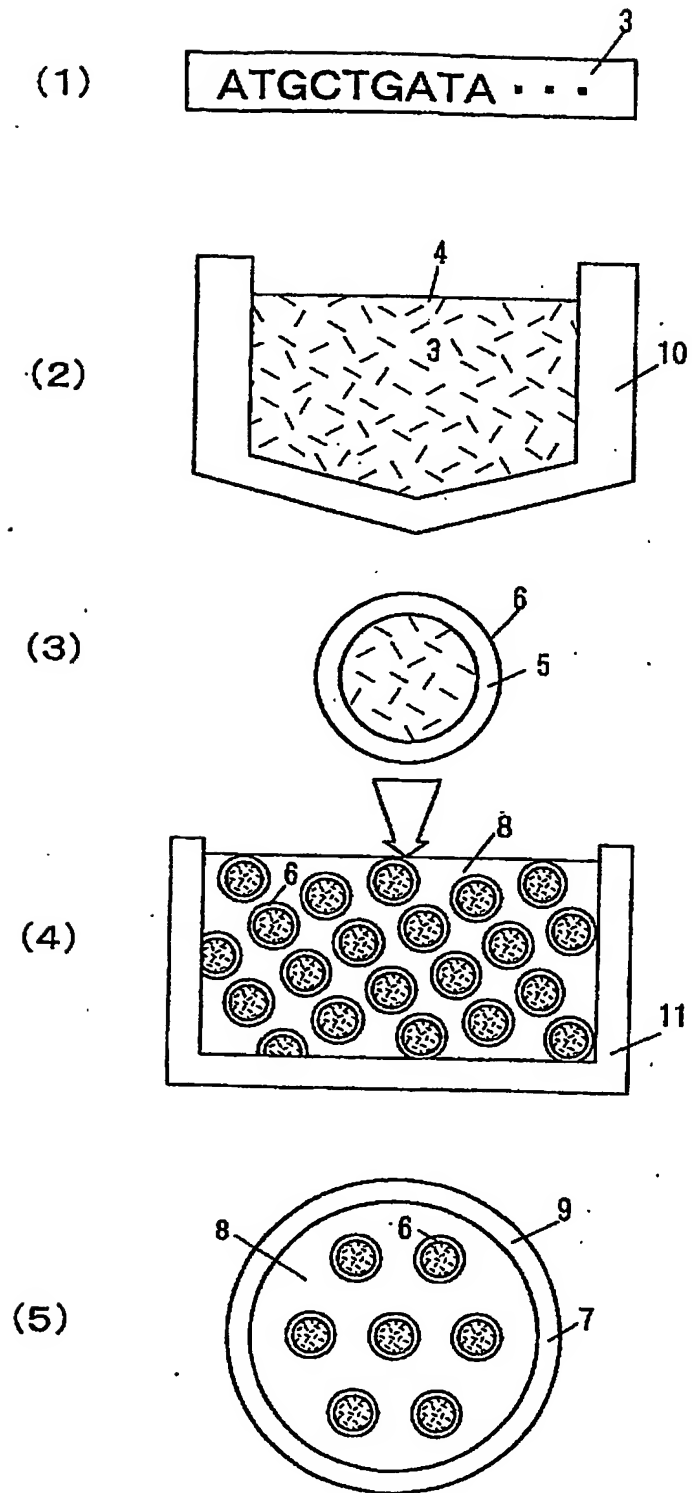


(a)

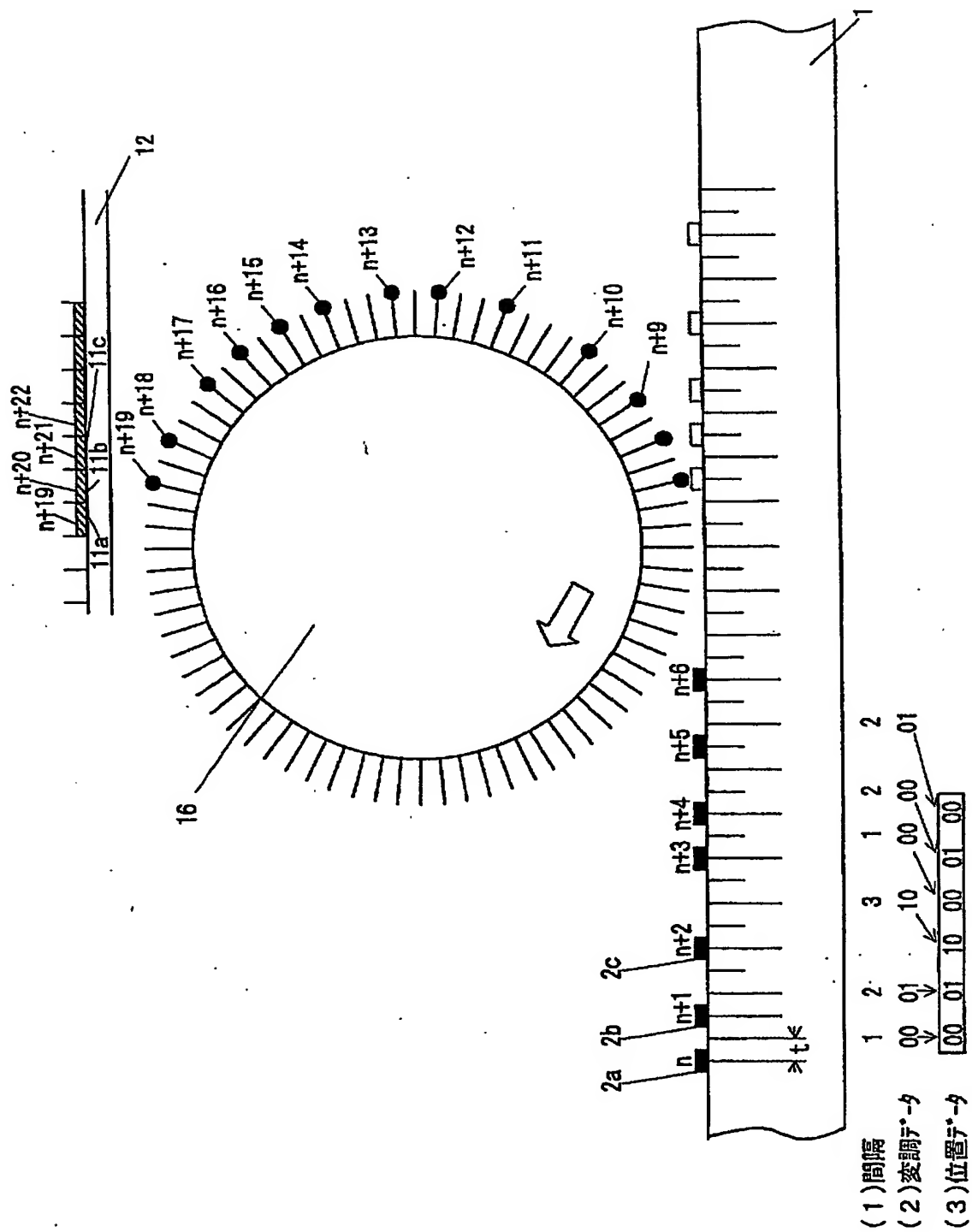


(b)

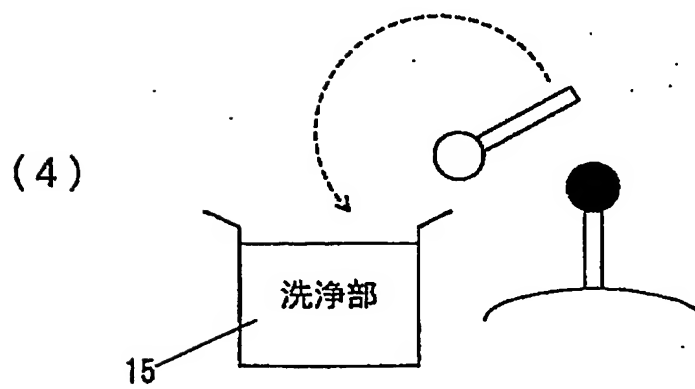
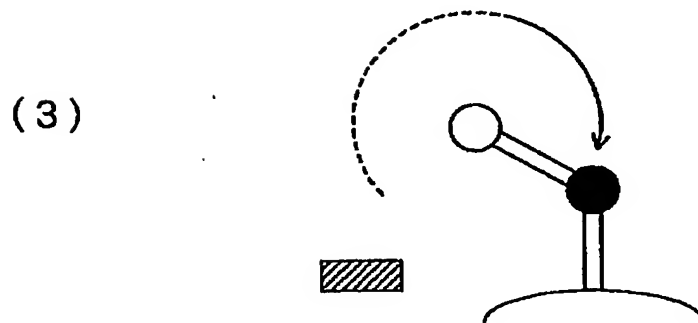
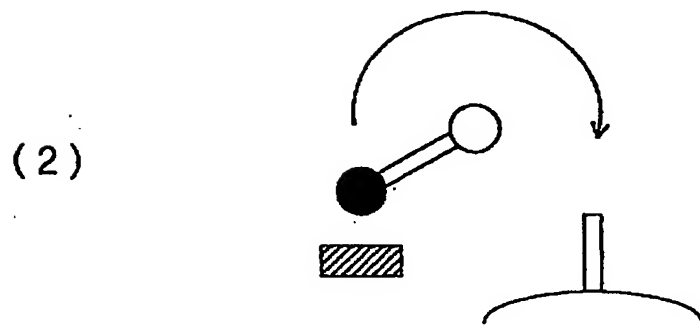
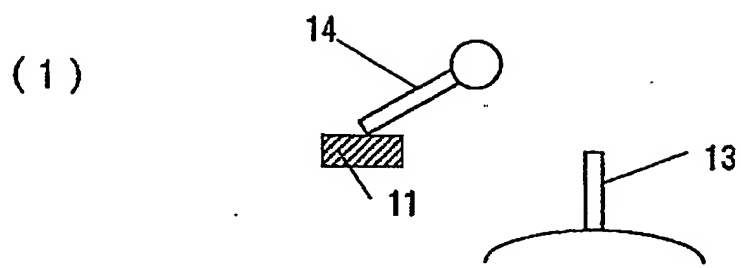
【図 2】



【図 3】

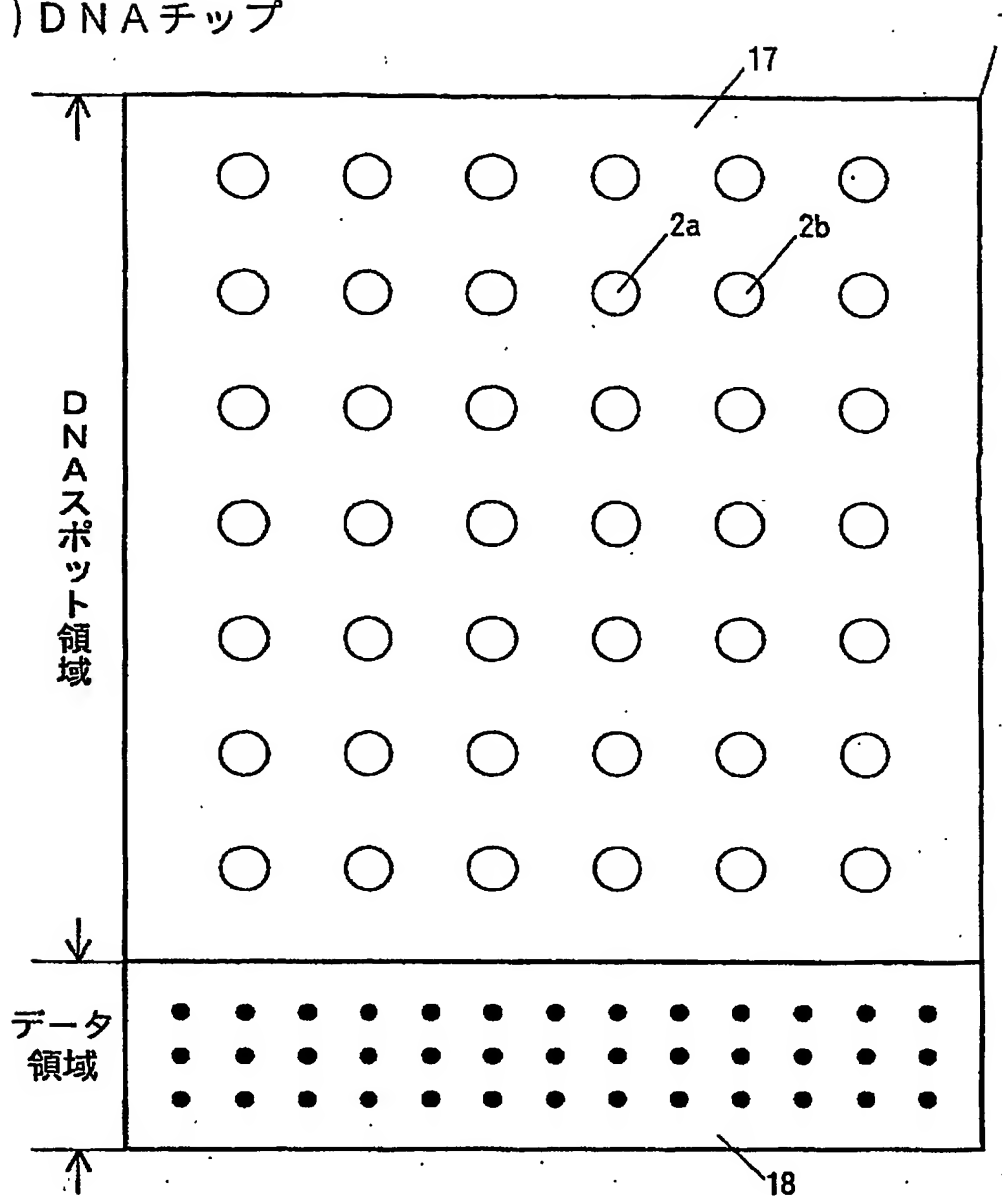


【図 4】

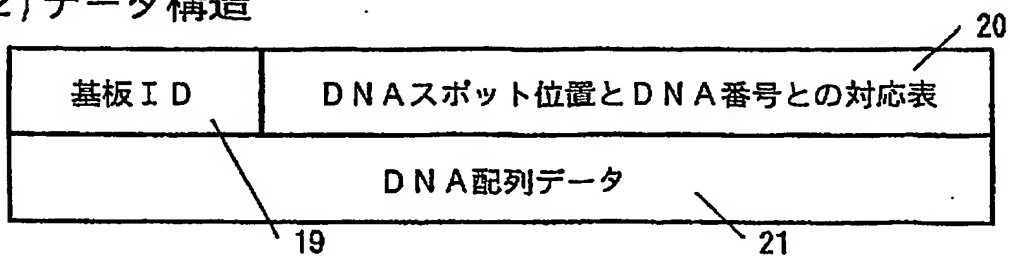


【図5】

(1) DNAチップ



(2) データ構造



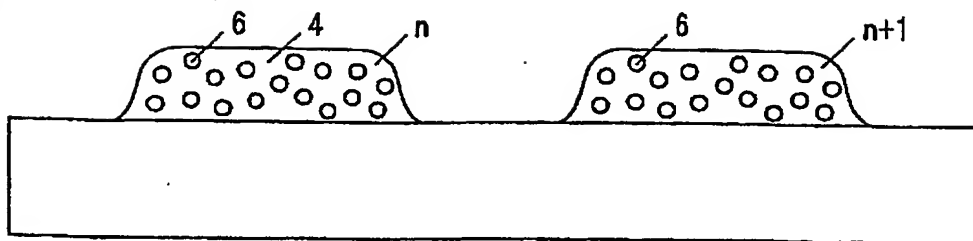
【図 6】

DNA 基板属性データ

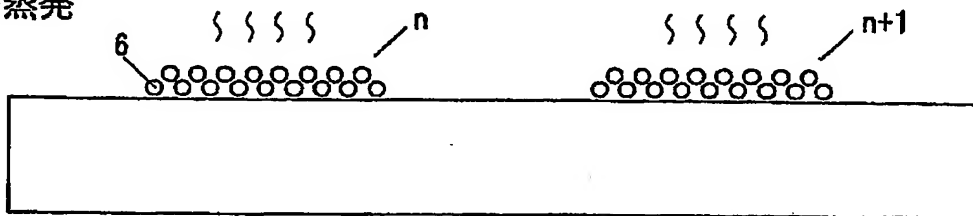
19		DNA基板 ID番号	0012-6426-2469-8792-2879-6237	
75	工場出荷データ	DNA番号 位置情報	トラック番号=1	DNA番号の開始番号と終了番号
20				第1同期マークのDNA番号
			第2	//
			第3	//
			トラック番号=2	DNA番号の開始番号と終了番号
			トラック番号=260	DNA番号の開始番号=243142
			最終トラック番号=n	
21		DNA番号 の配列 情報 (暗号化 情報)	DNA番号=1	(ATGCTGATA...の暗号)
			DNA番号=2	(ATCTGATTG...の暗号)
			DNA番号=244270	(ATCTAGTA...の暗号)
76	追記データ	第1標識 属性データ	励起光波長と 光強度	410nm
蛍光波長と 光強度, 半減期			750nm, 100ns	
第2標識 属性データ		励起光波長と 光強度	410nm	
		蛍光波長と 光強度, 半減期	600nm, 100ns	
78				

【図 7】

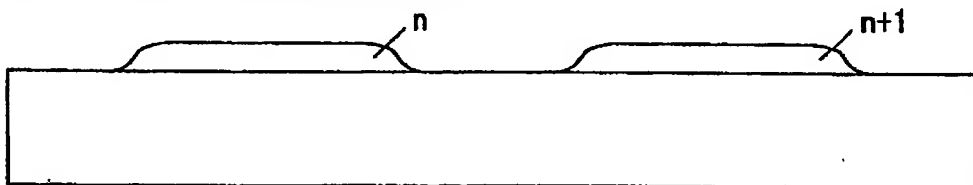
(1)



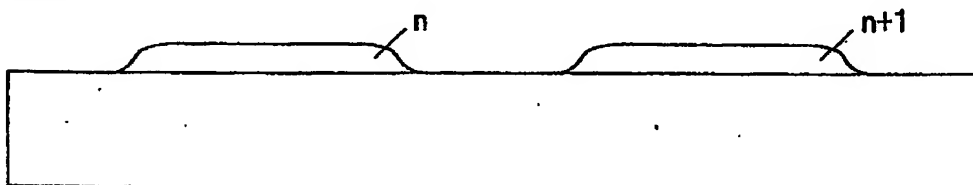
(2) 蒸発



(3) マイクロカプセルの皮膜溶解



(4) 固定化



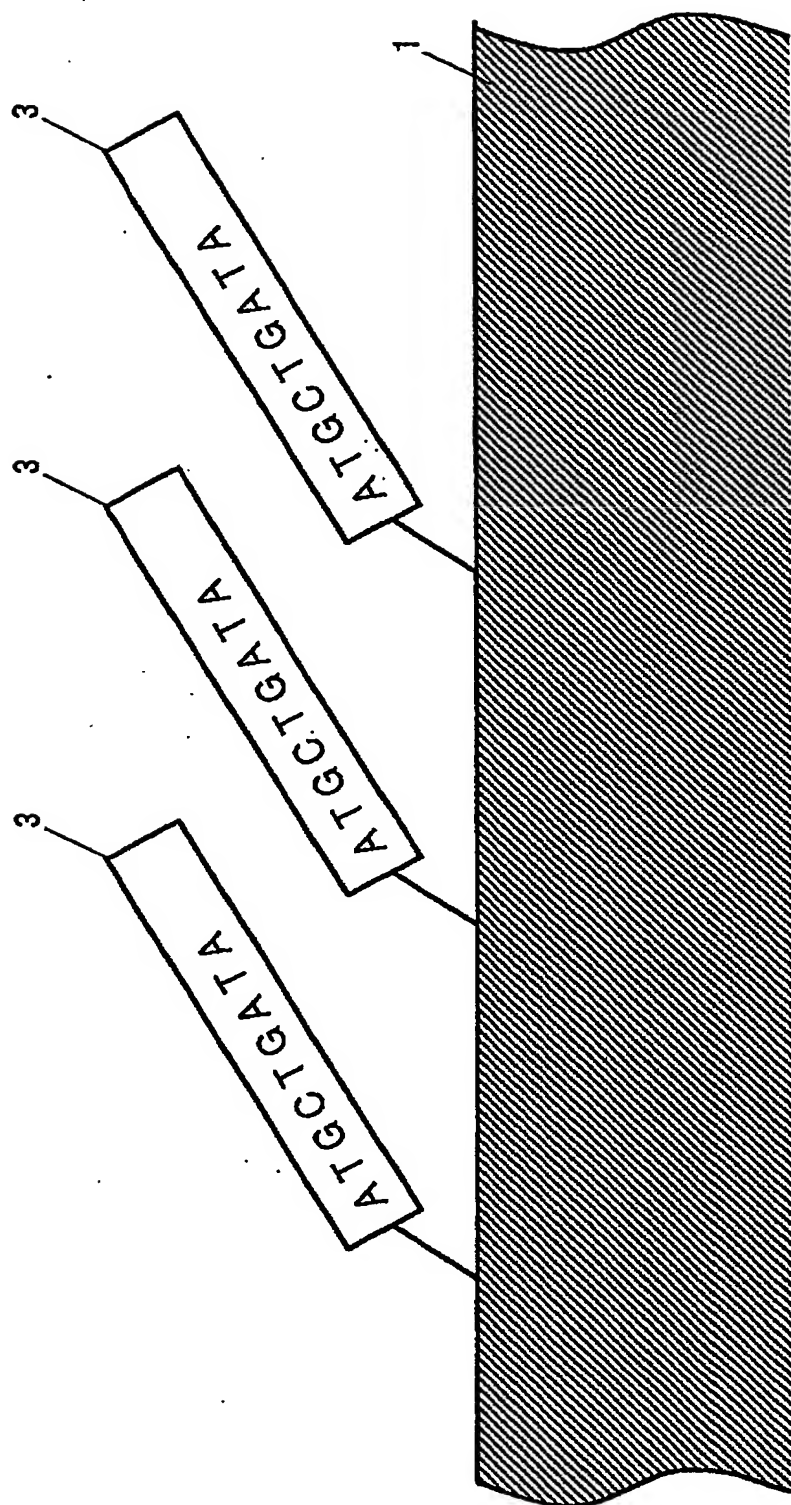
(5) 乾燥



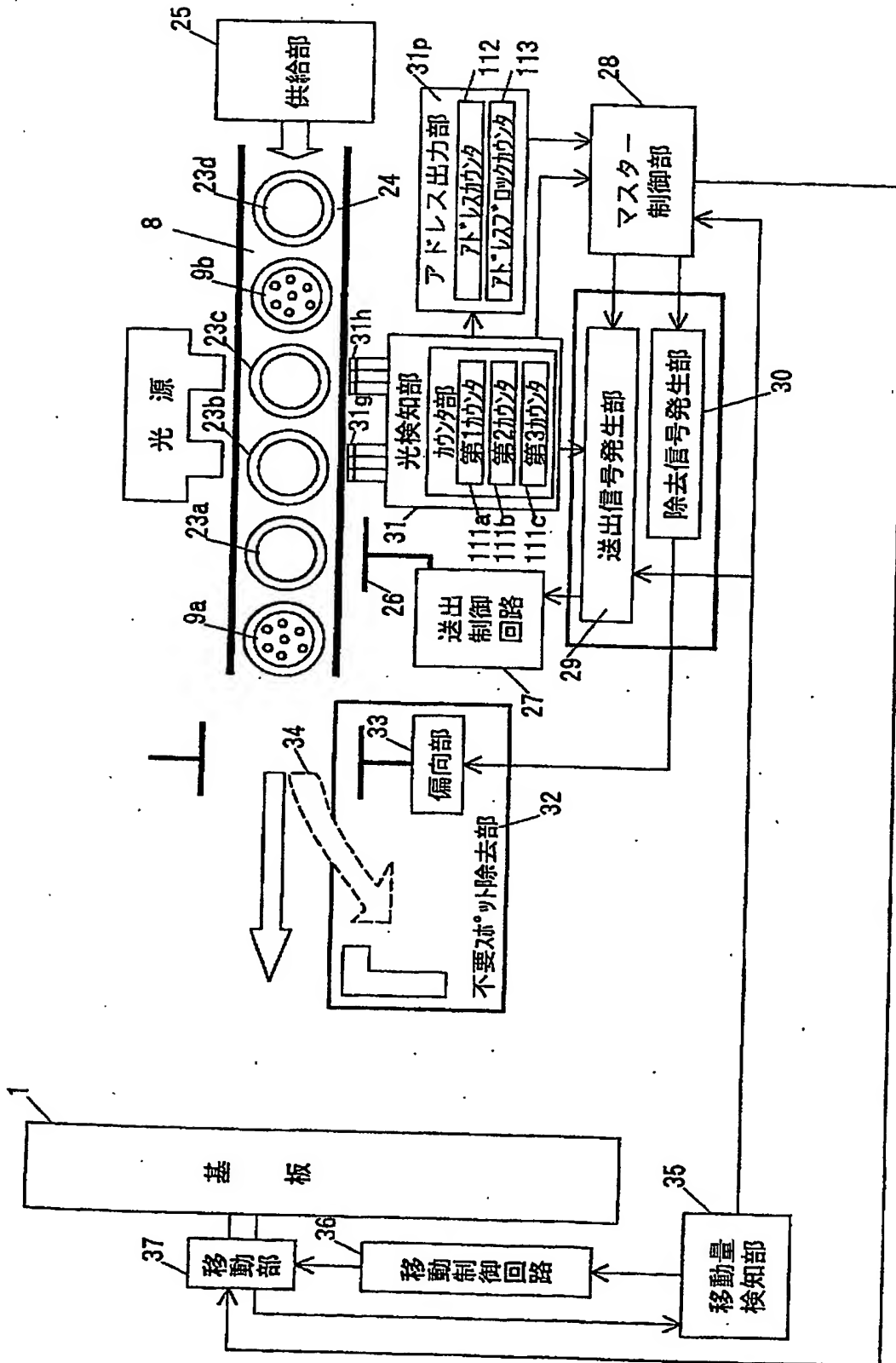
(6) 洗浄



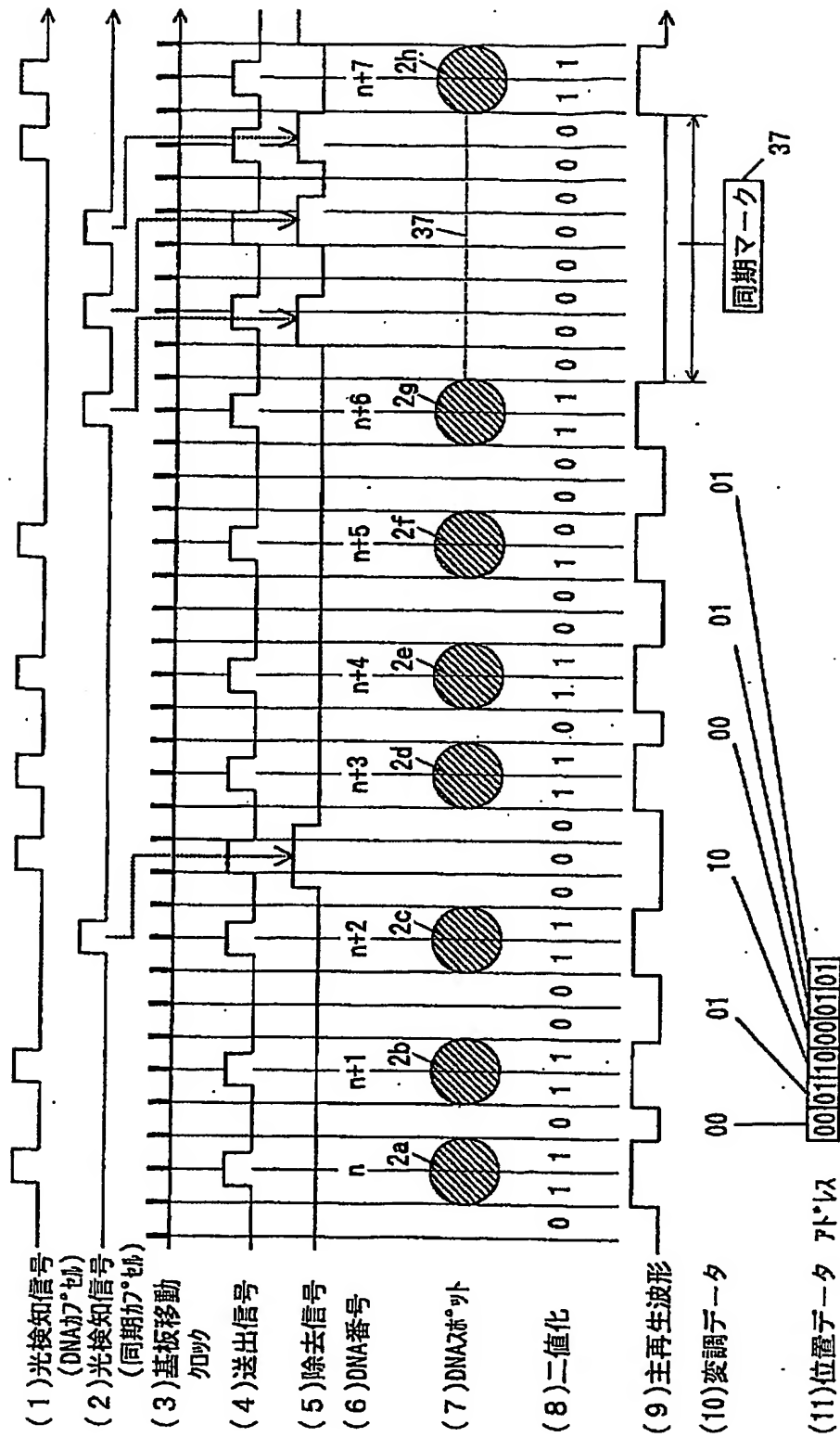
【図8】



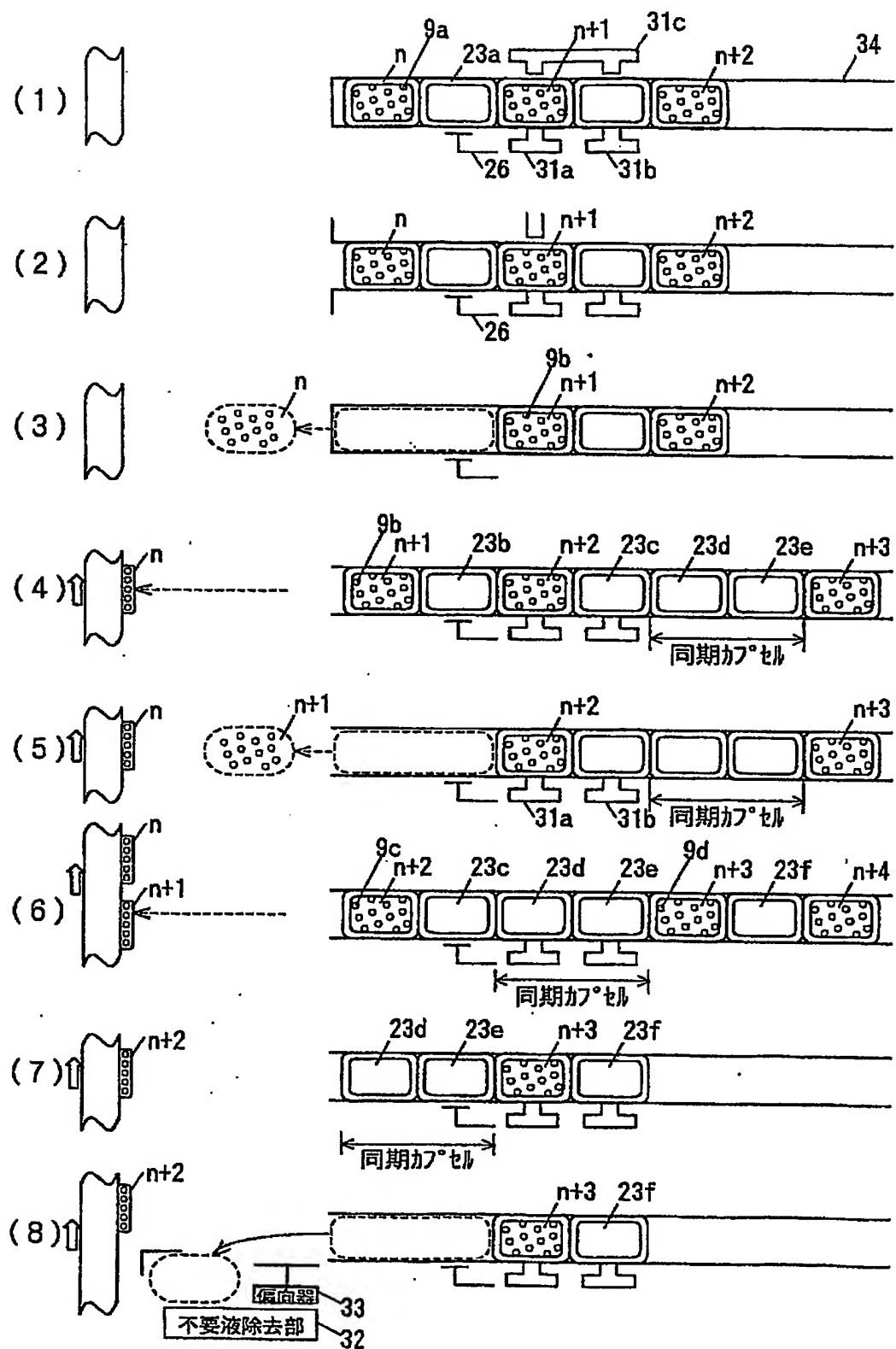
【図9】



【図10】

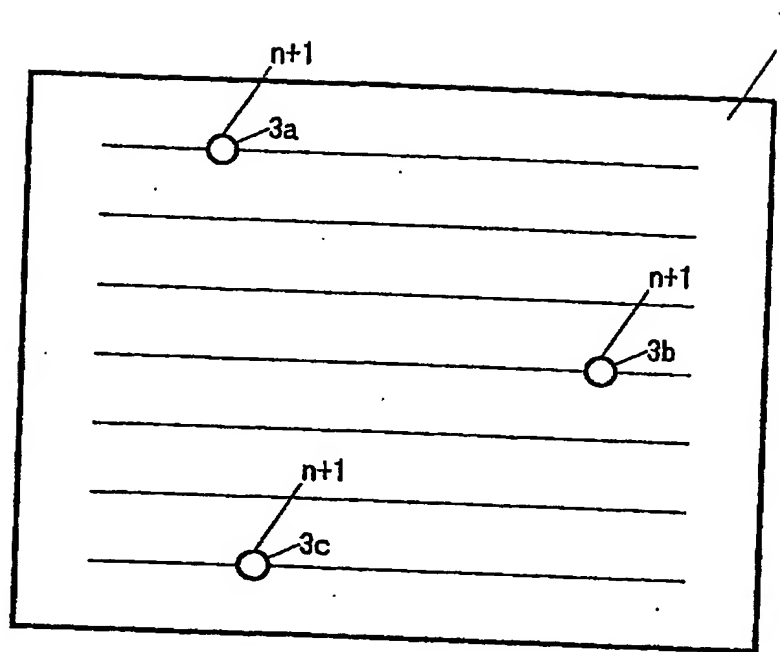


【図 11】

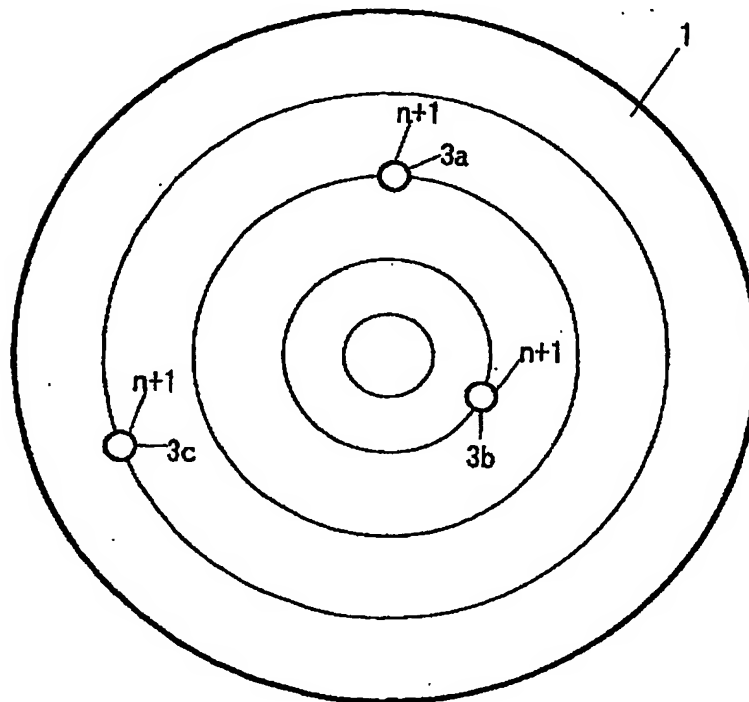


【図12】

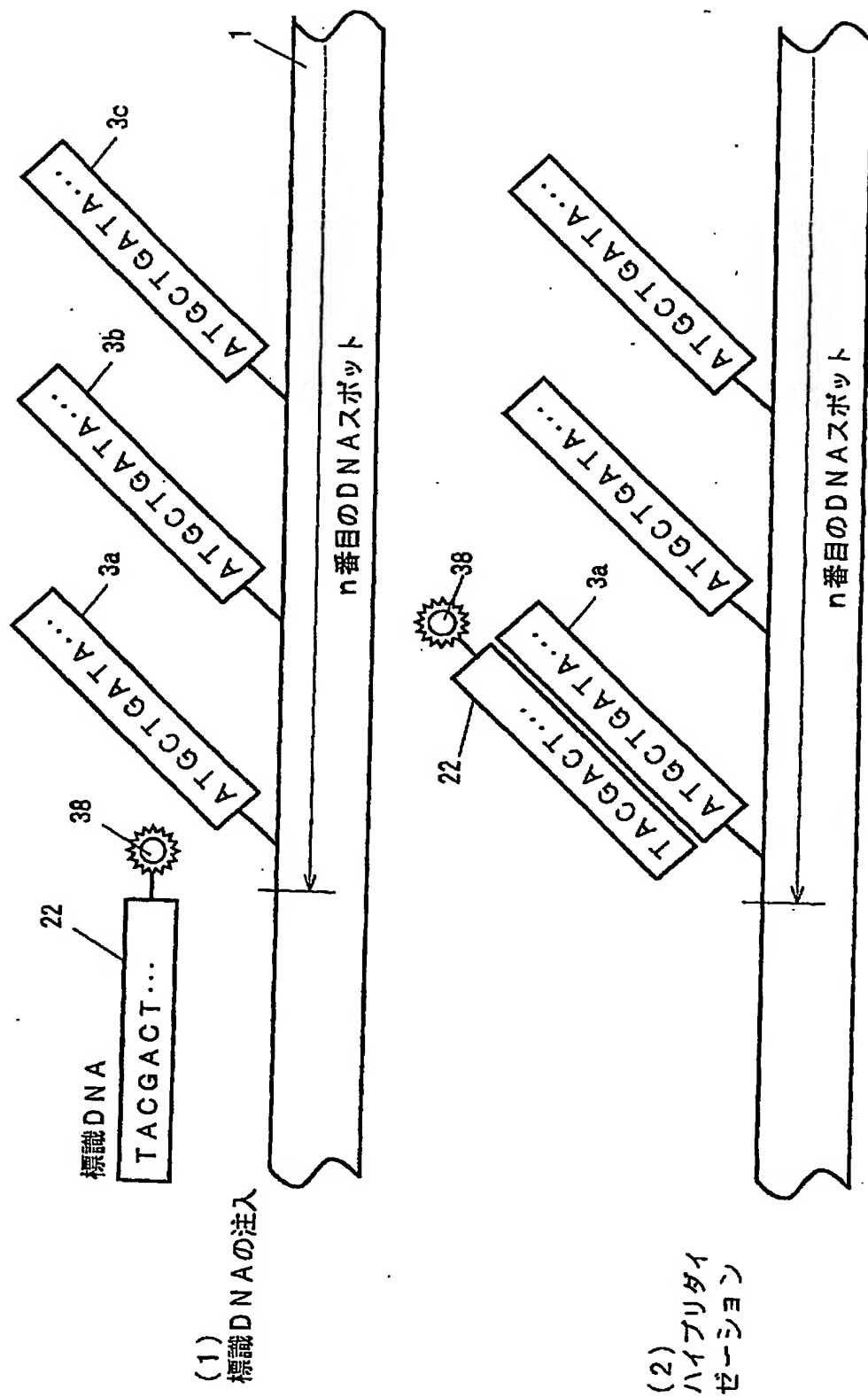
(1)
DNAチップ



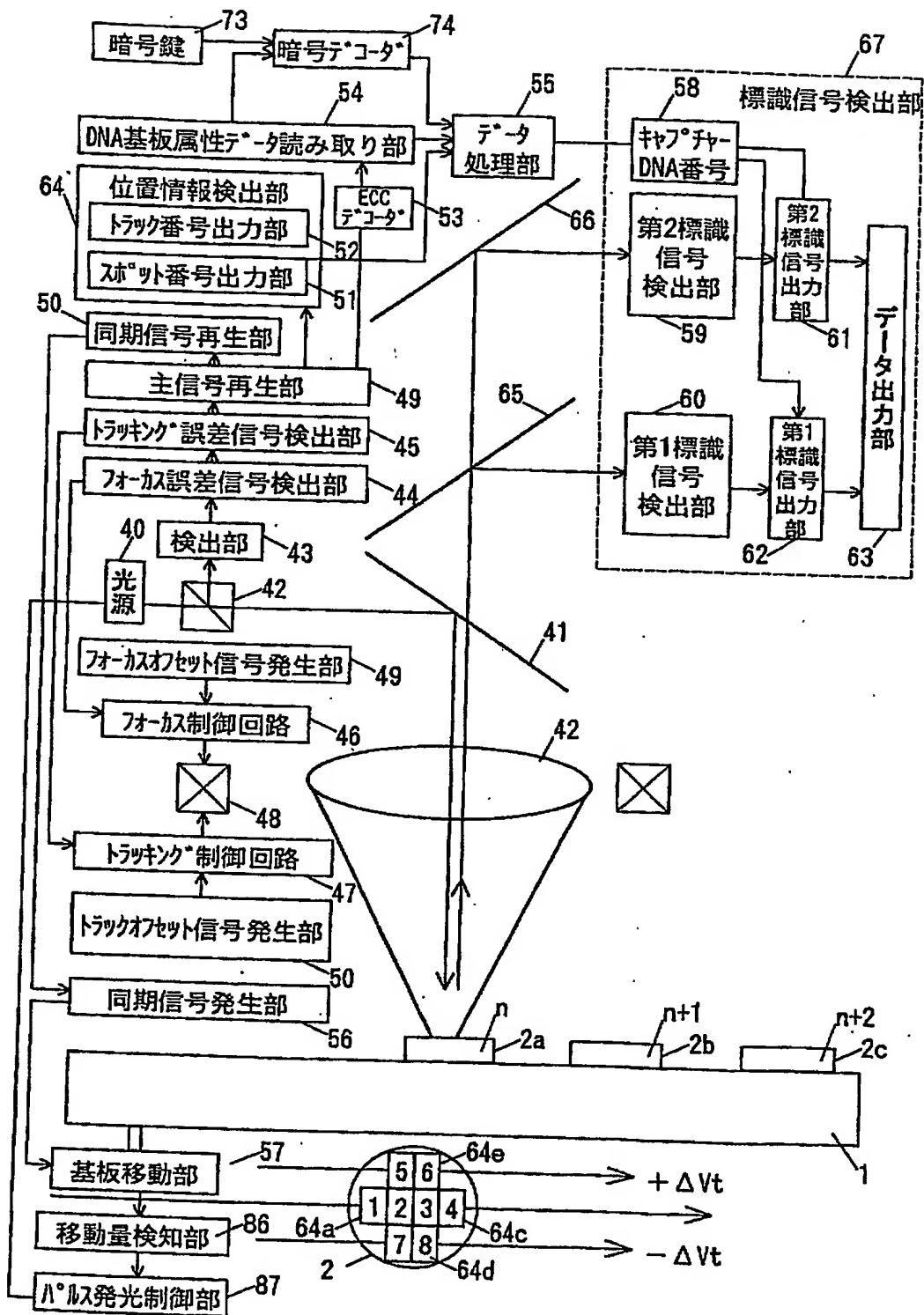
(2)
DNA基板



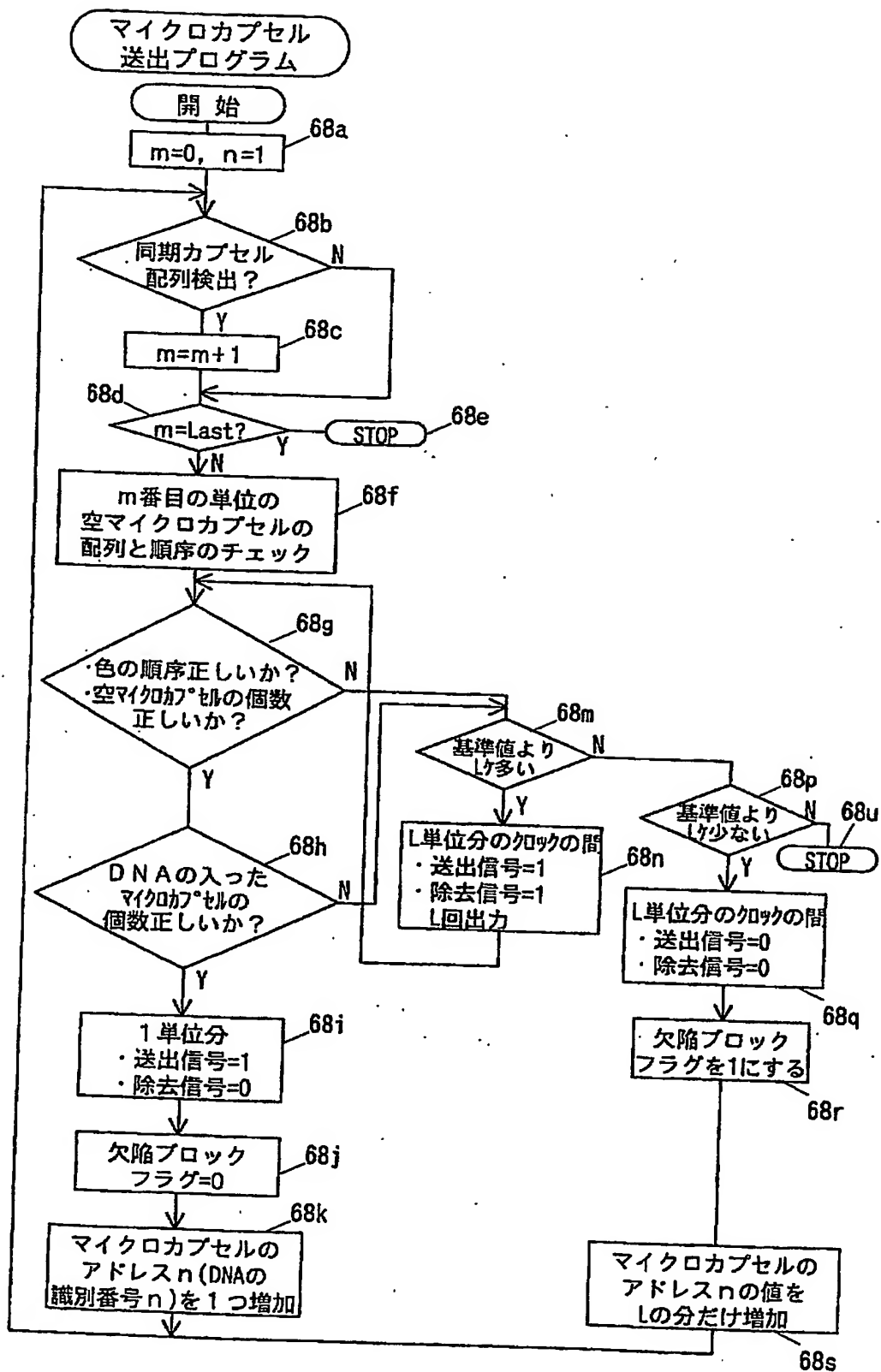
【図13】



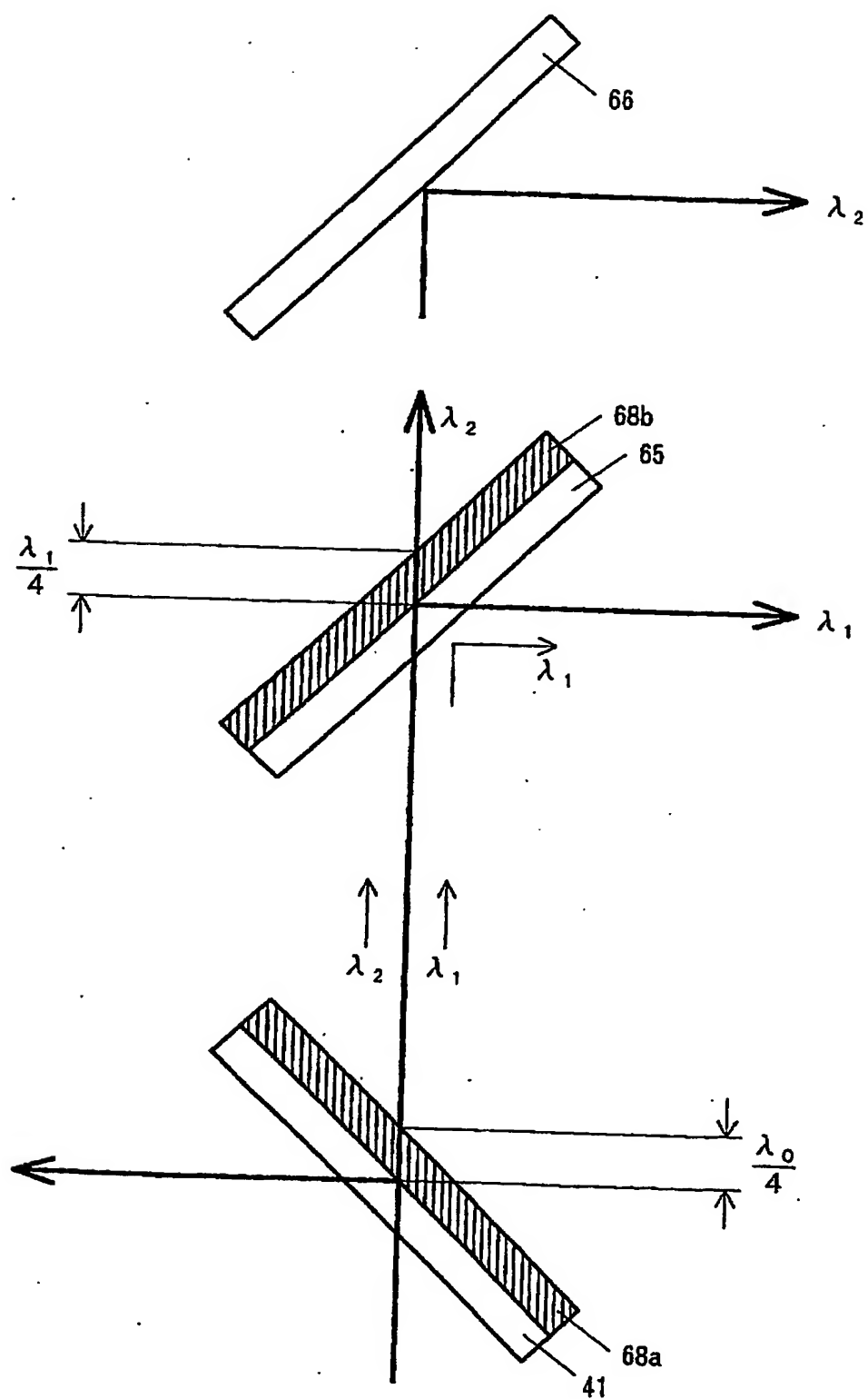
【図14】



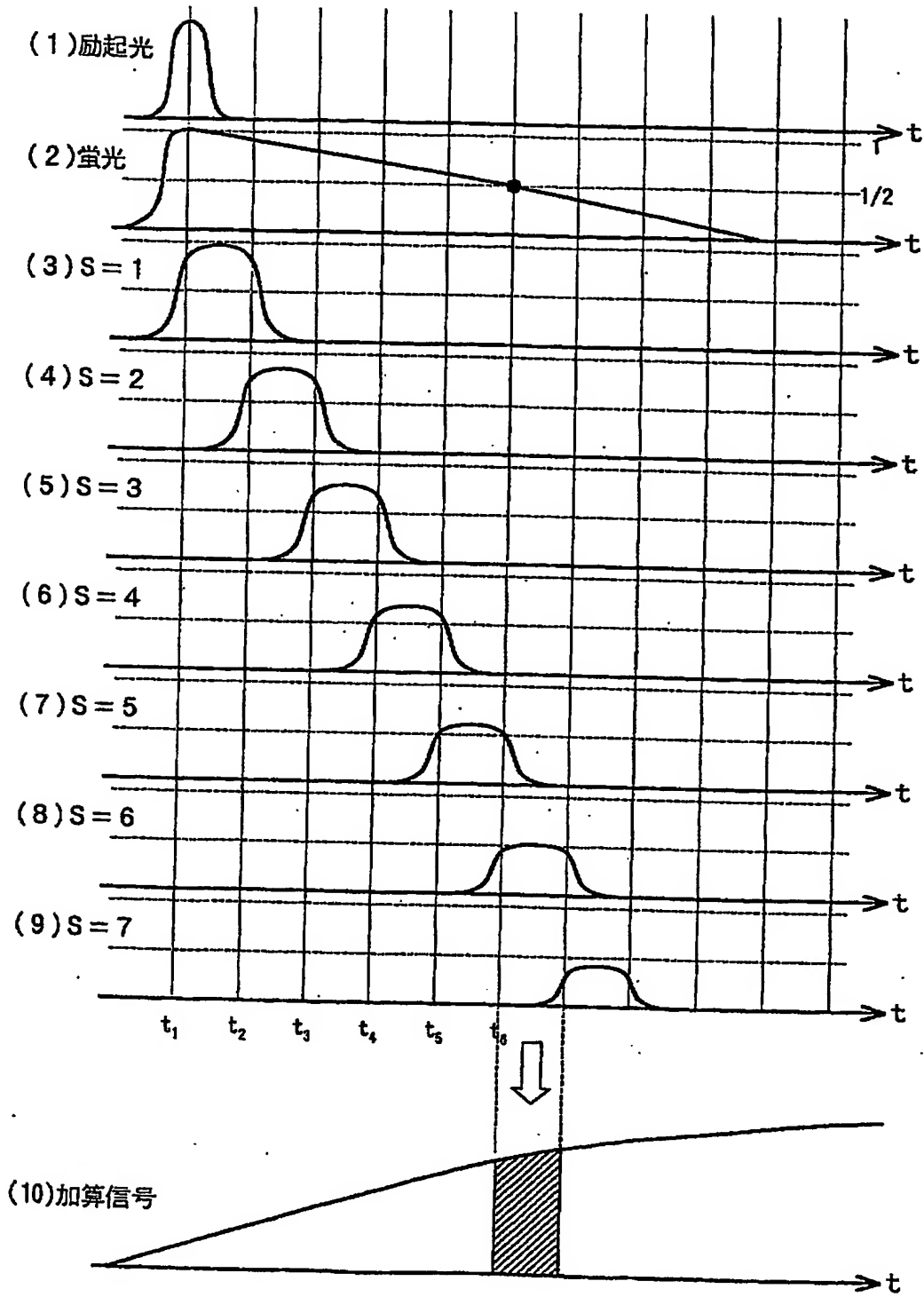
【図15】



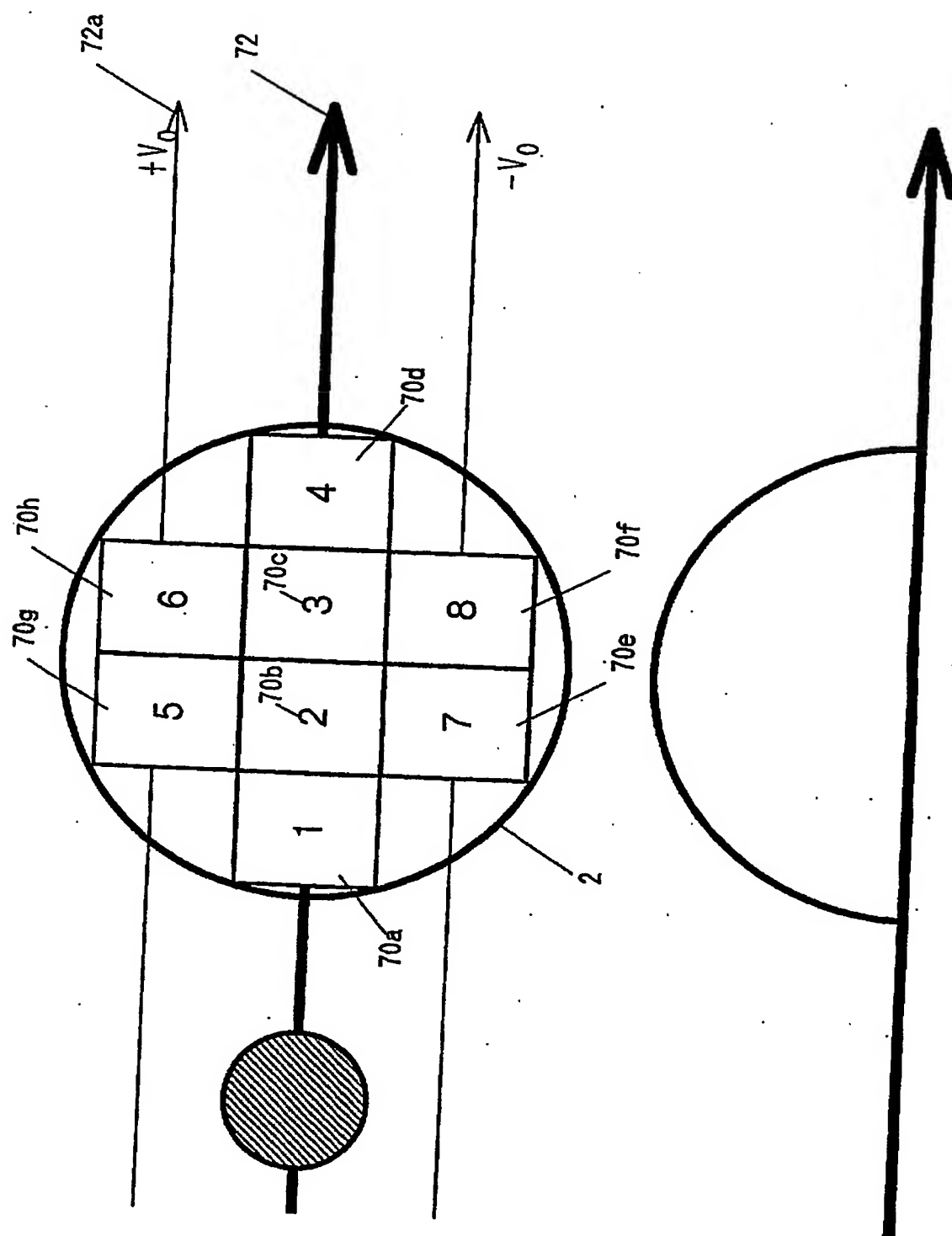
【図 16】



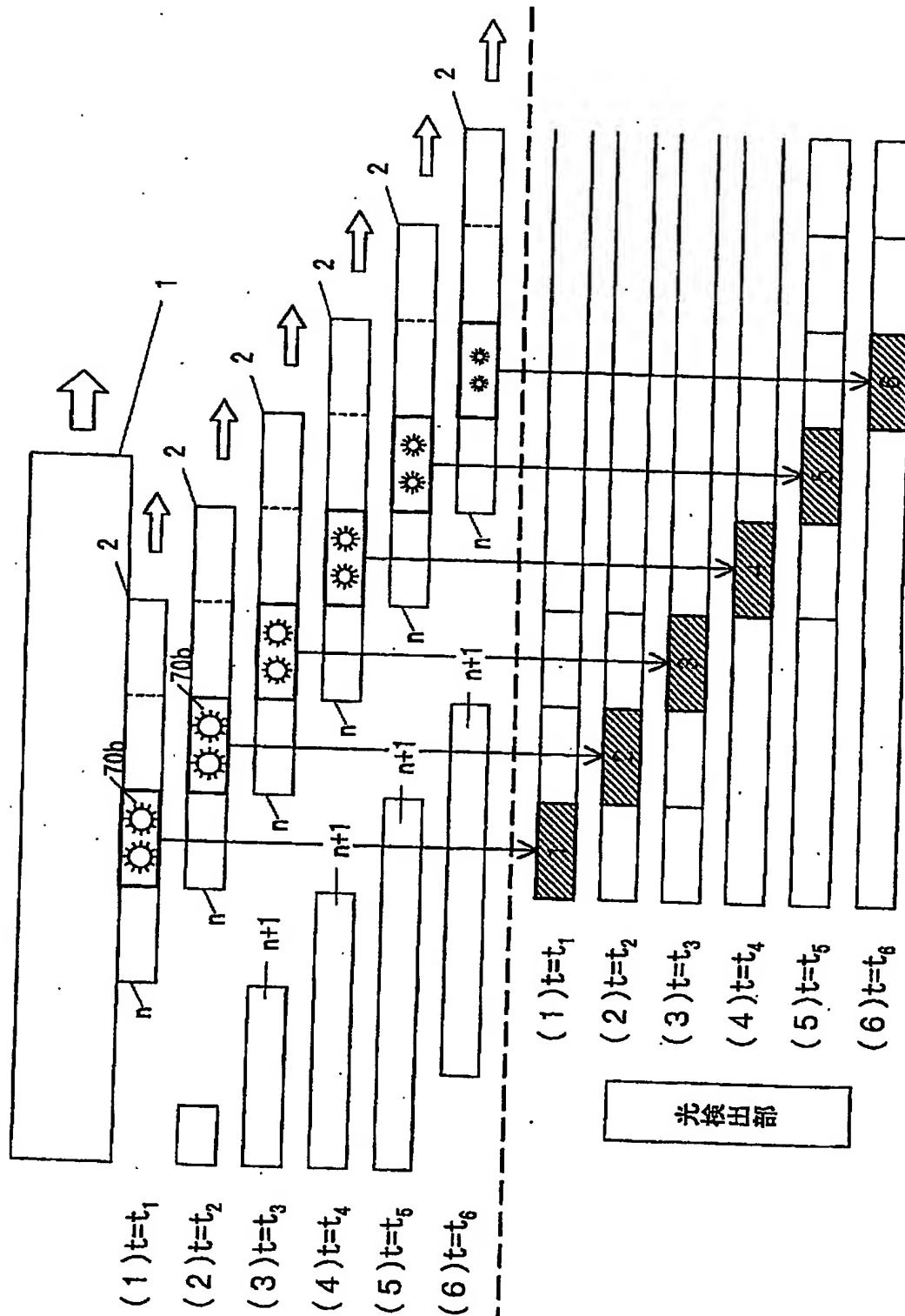
【图 17】



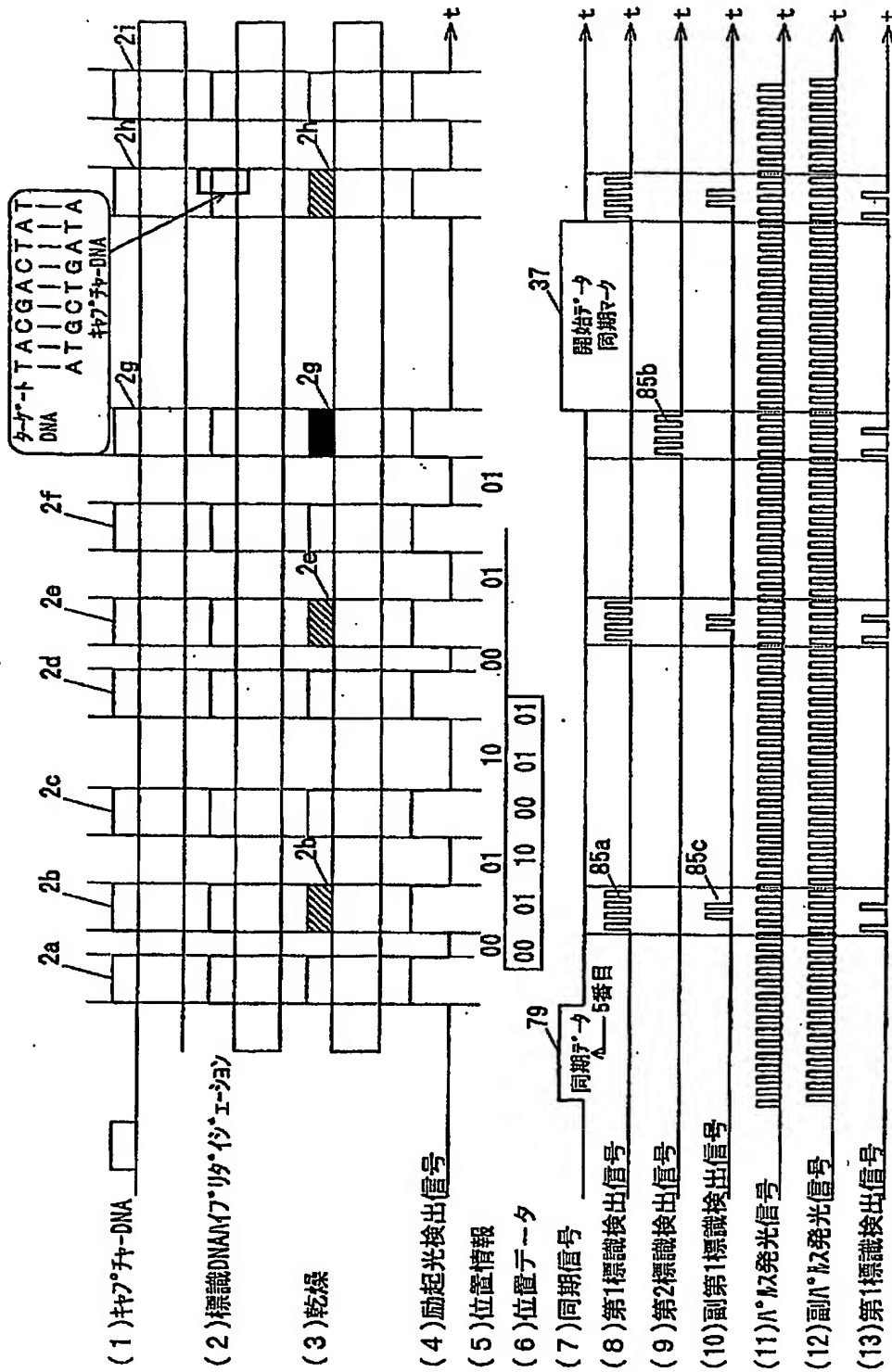
【图 18】



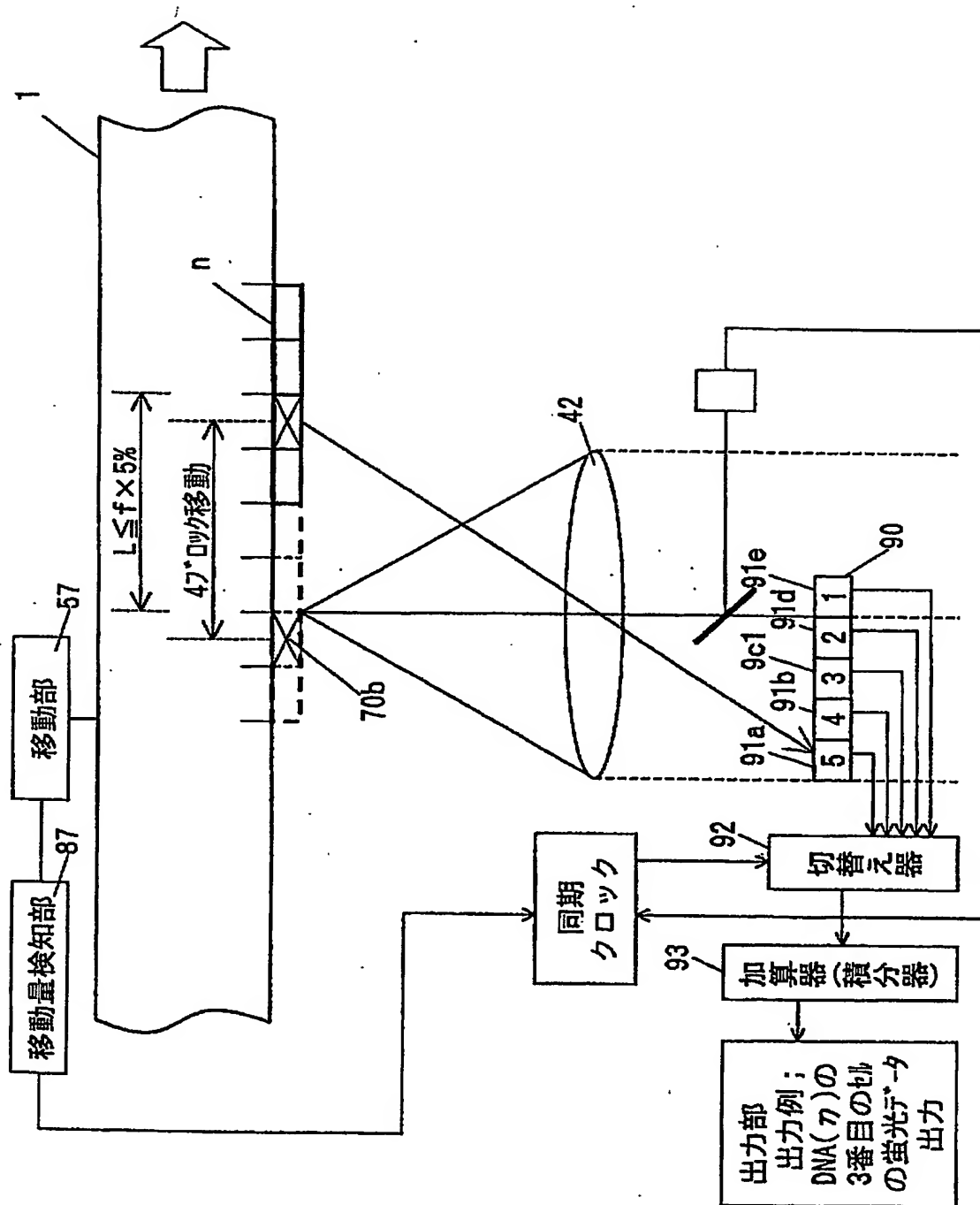
【図19】



【図 20】



【図21】



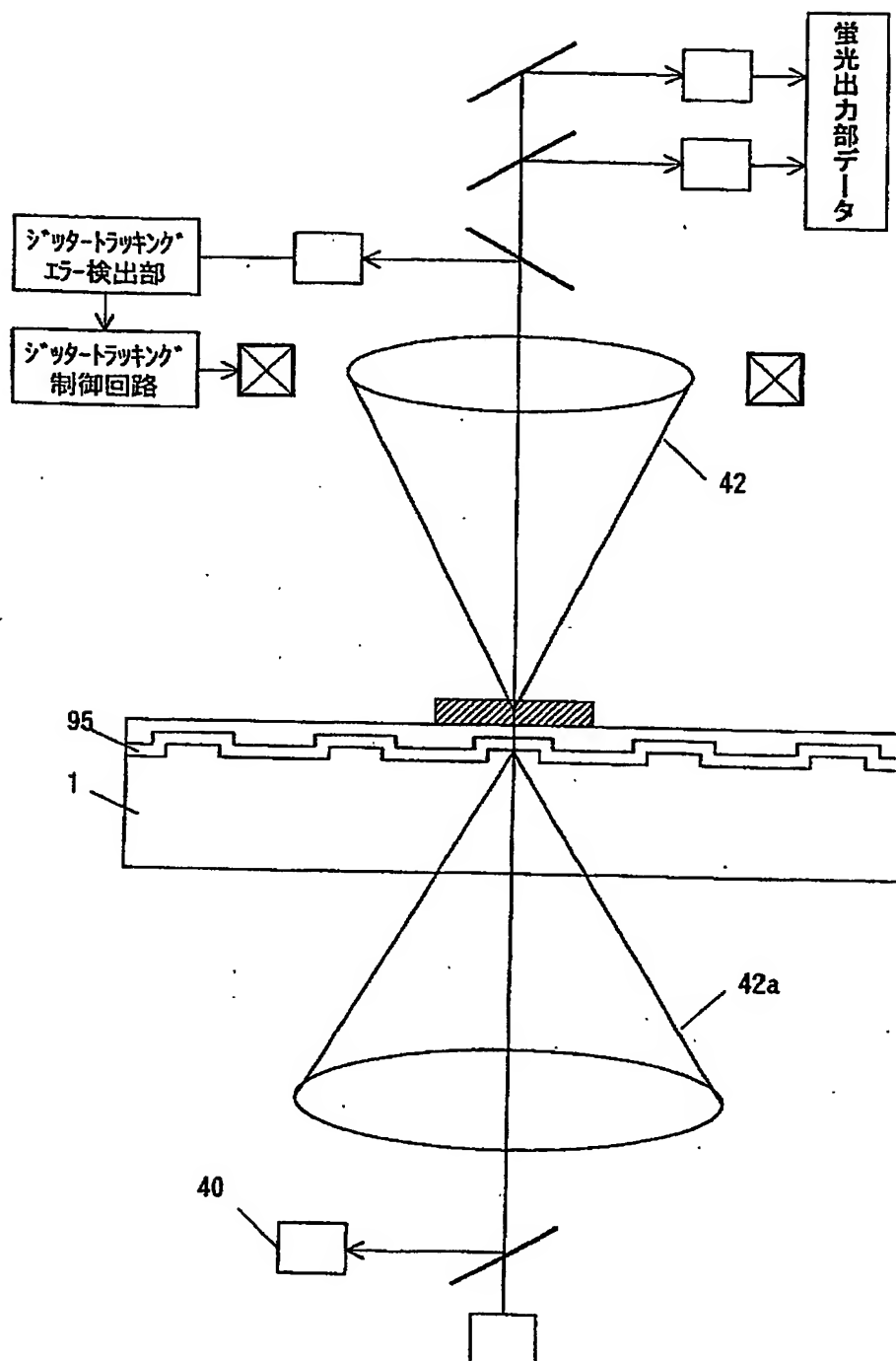
【図 22】

DNA 番号と第 1 第 2 標識検出信号

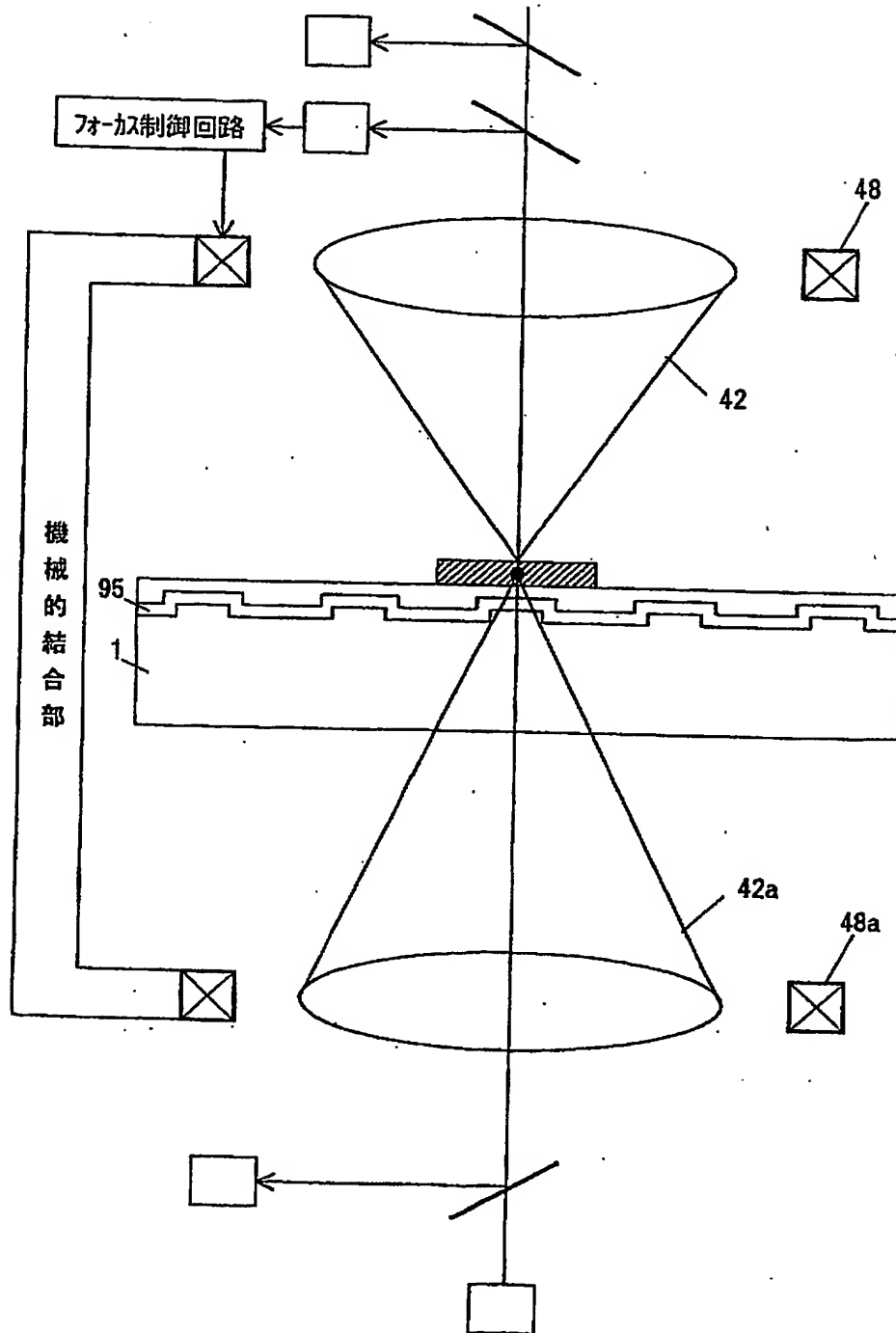
DNA 番号	分割番号	第 1 標識 検出信号	第 2 標識 検出信号
n+1	1	2	0
	2	5	0
	3	5	1
	4	2	0
	5	5	0
	6	5	0
	7	3	0
	8	3	0
n+2	1	0	0
	2	0	0
	3	0	0
n+6	1	0	2
	2	0	5
	3	0	5
	4	0	2
	5	0	5
	6	0	5
	7	0	5
	8	0	5

94

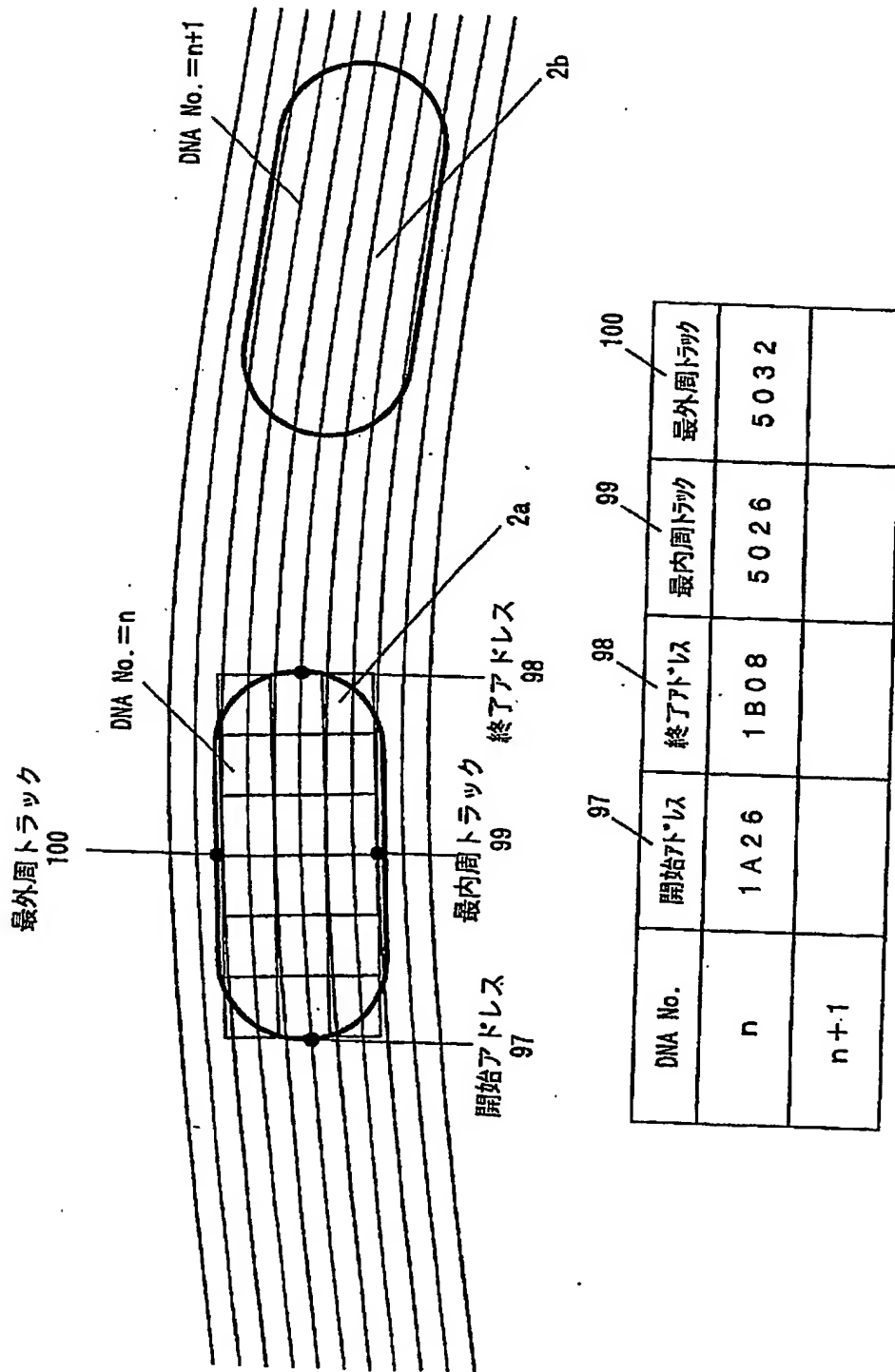
【図 23】



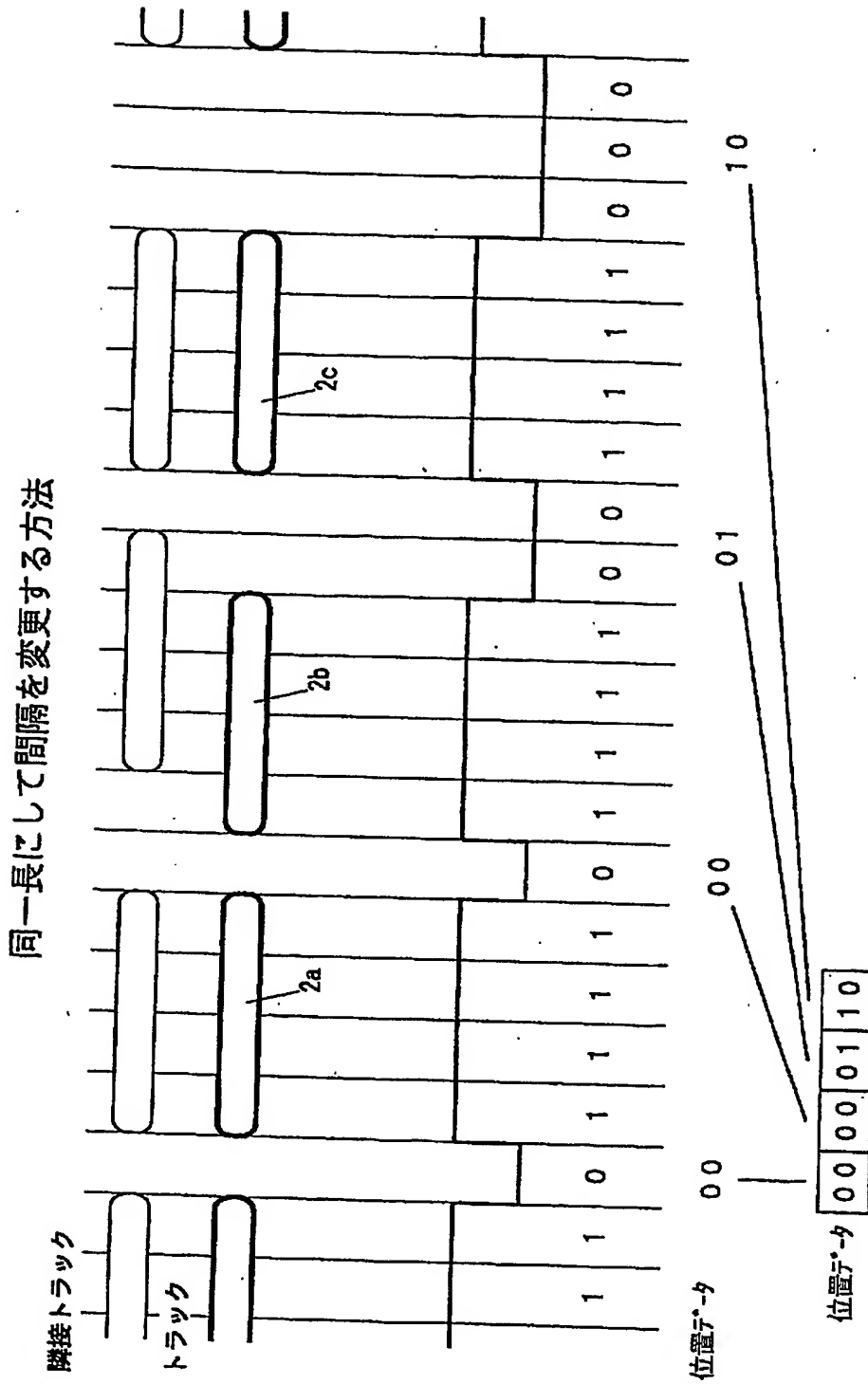
【図 24】



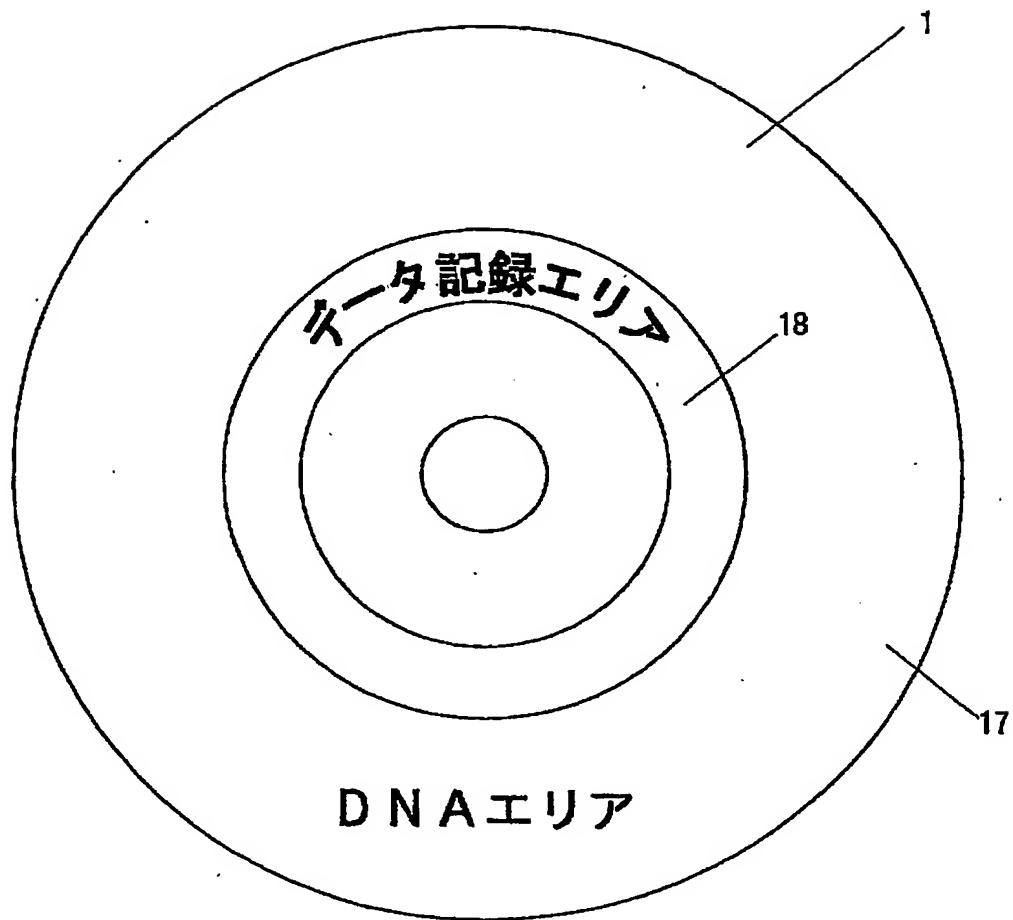
【図 25】



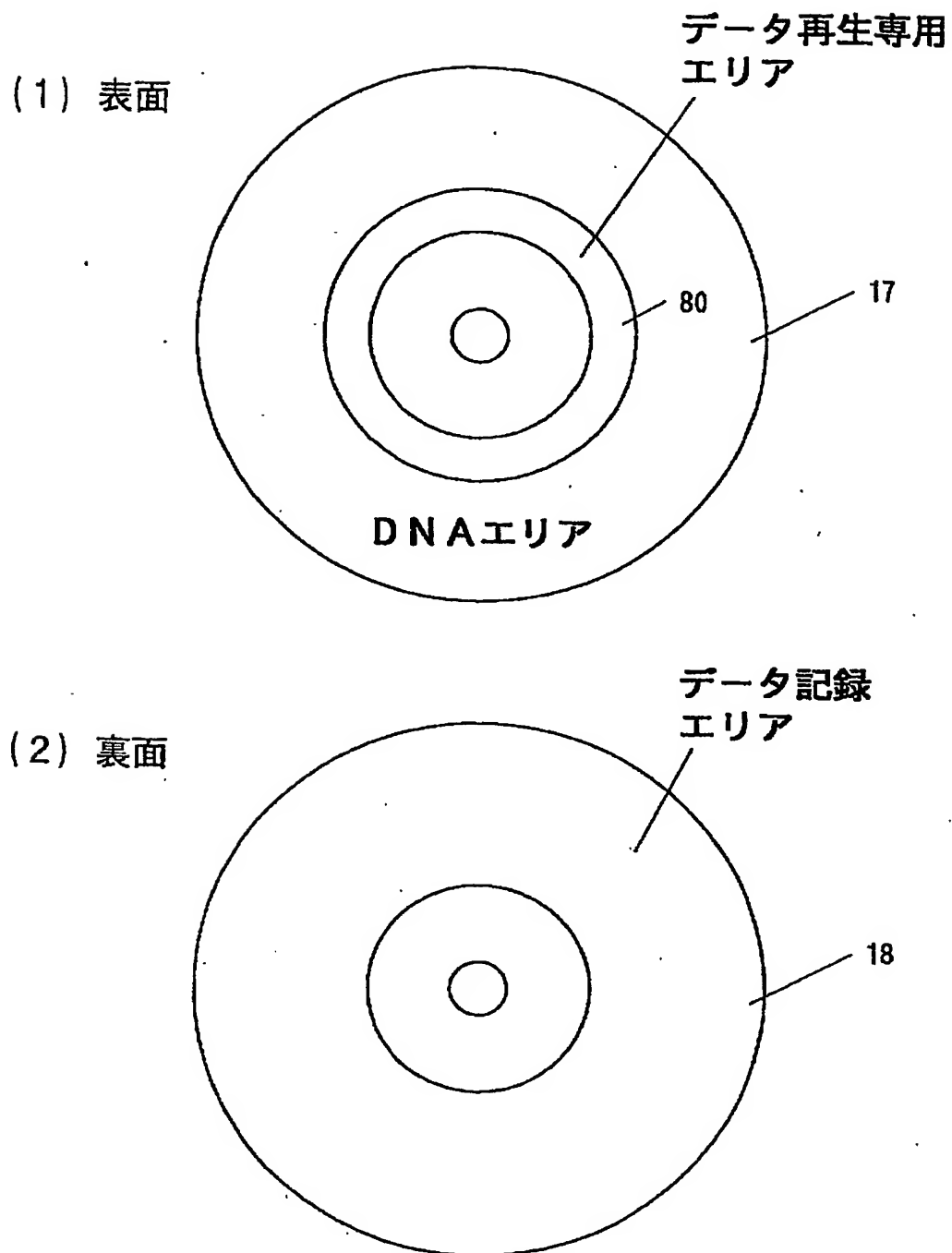
【図 26】



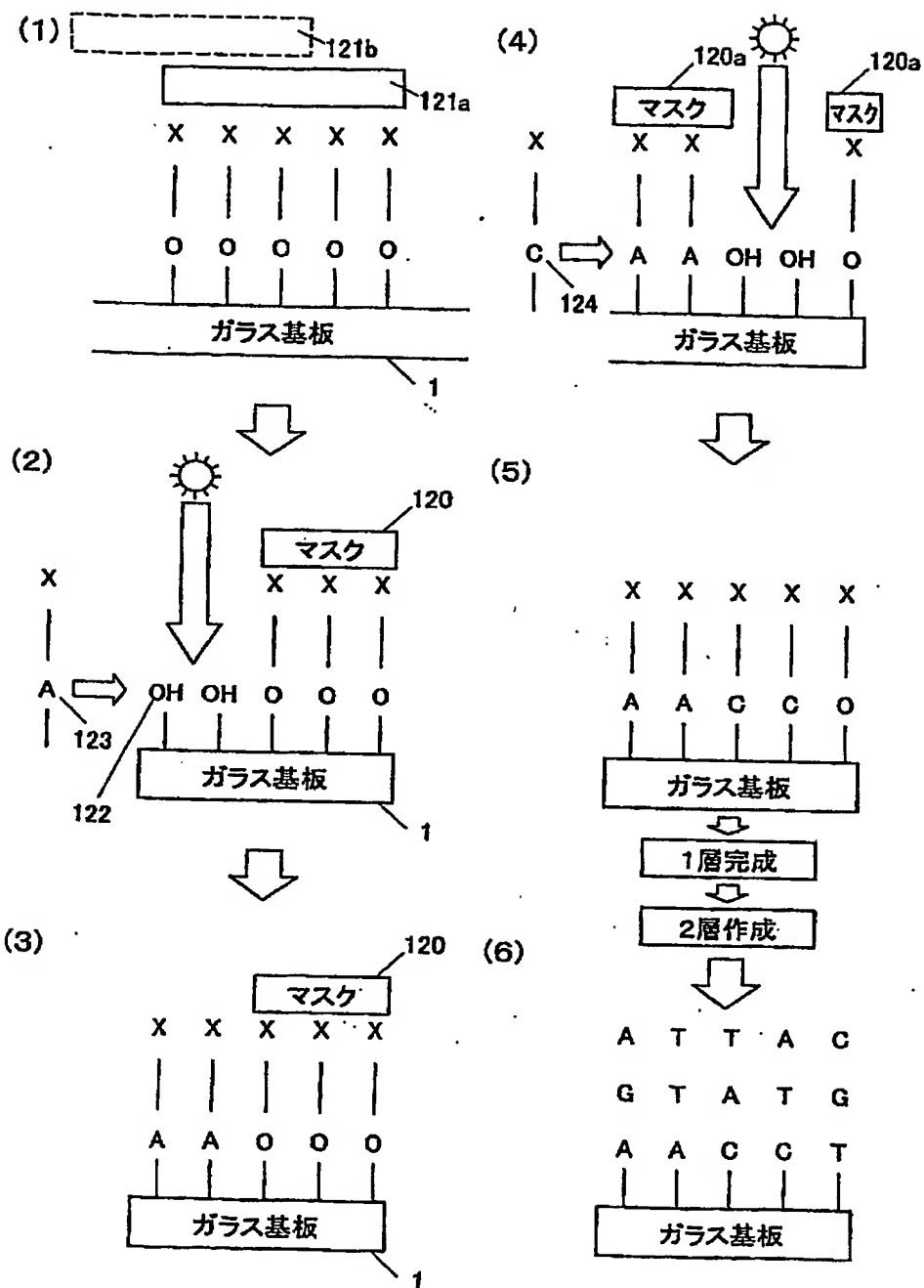
【図 27】



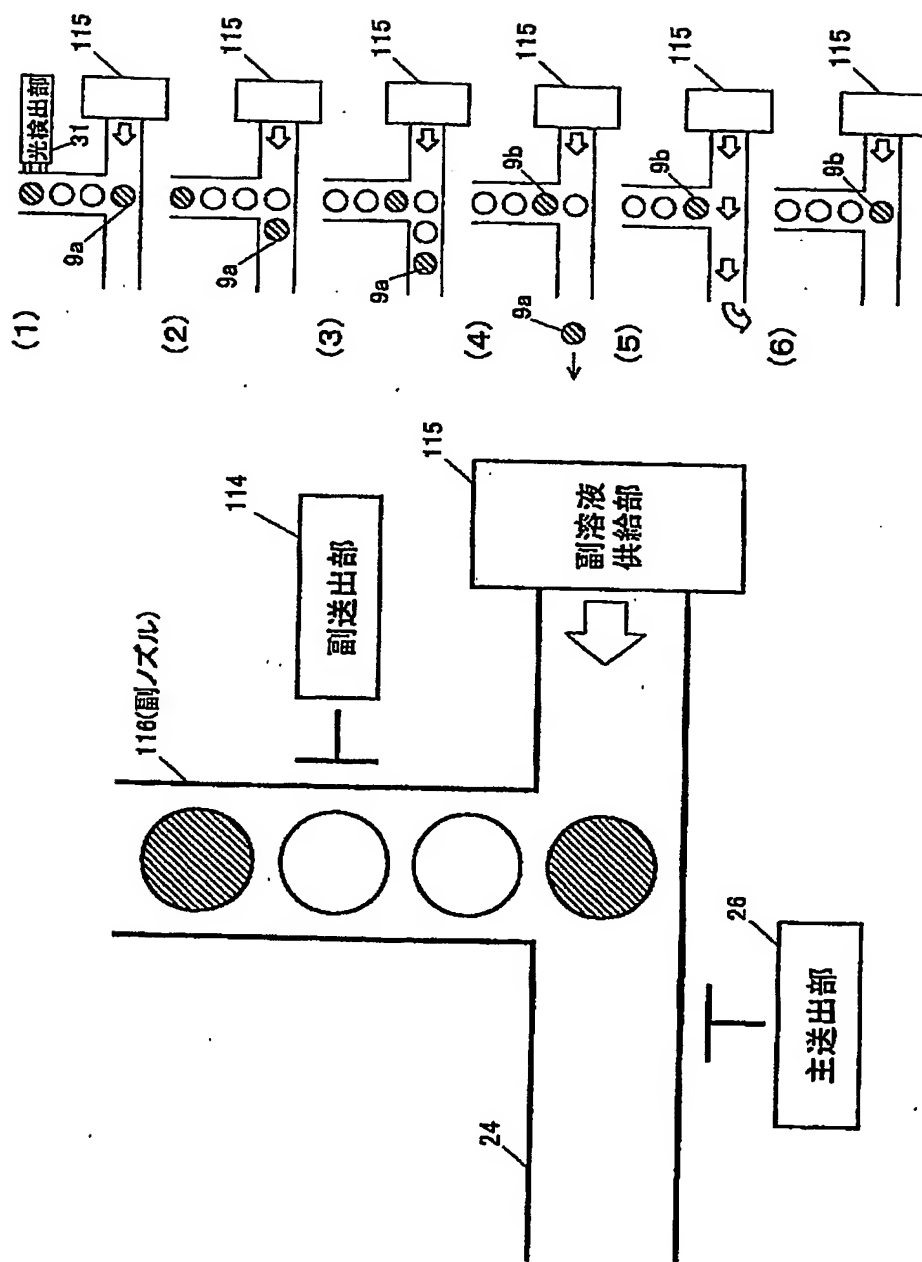
【図28】



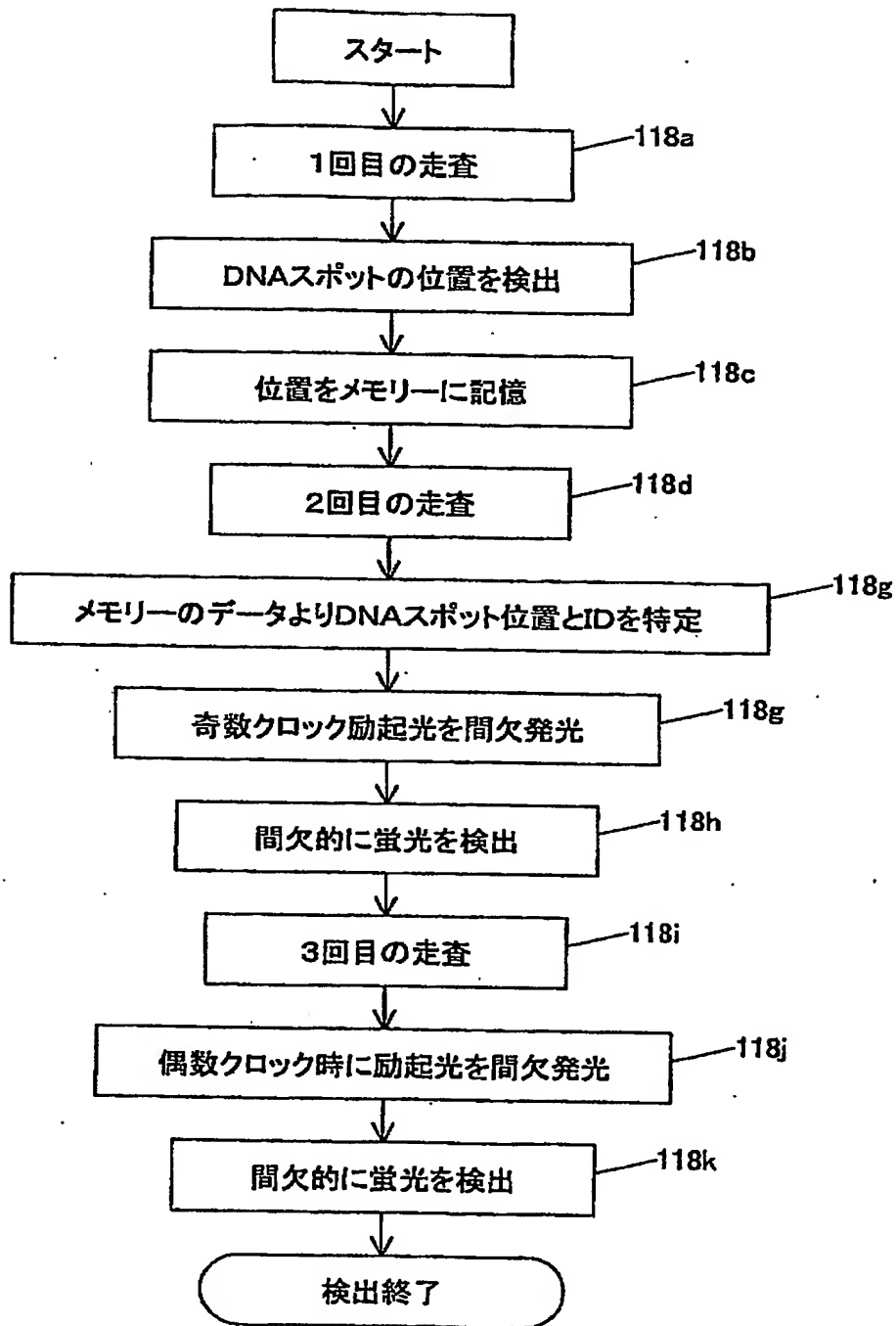
【図 29】



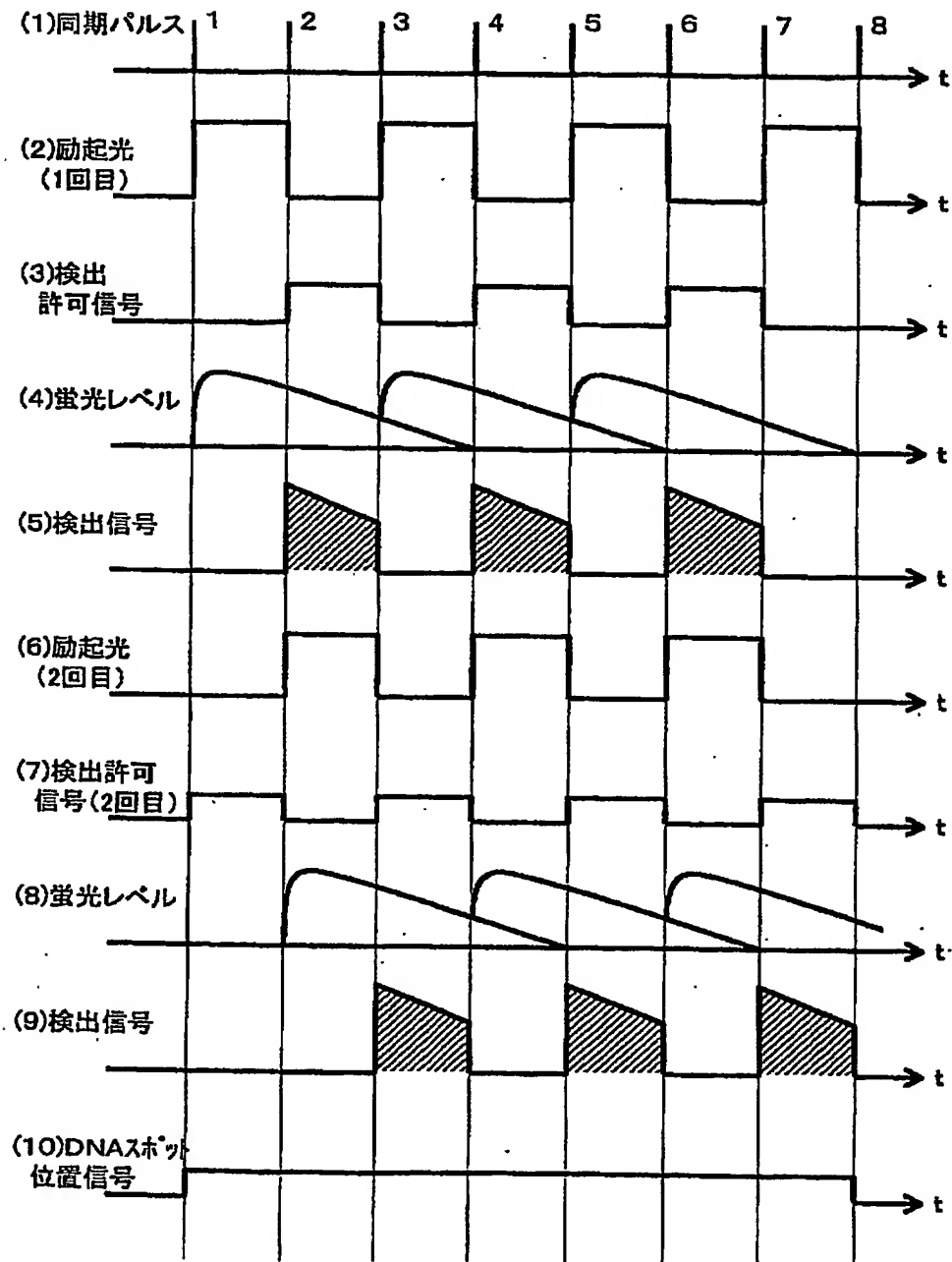
【図 30】



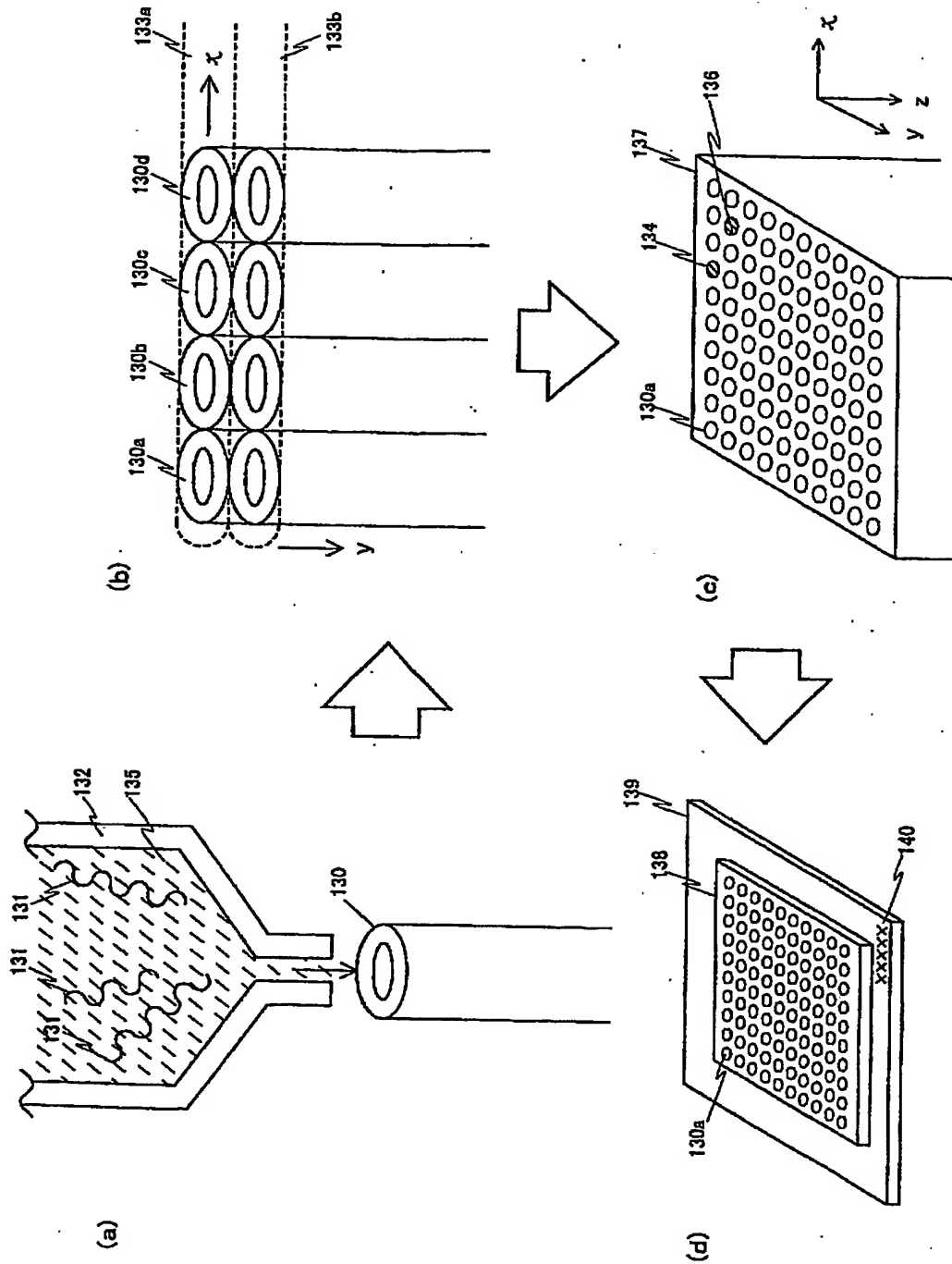
【図 3 1】



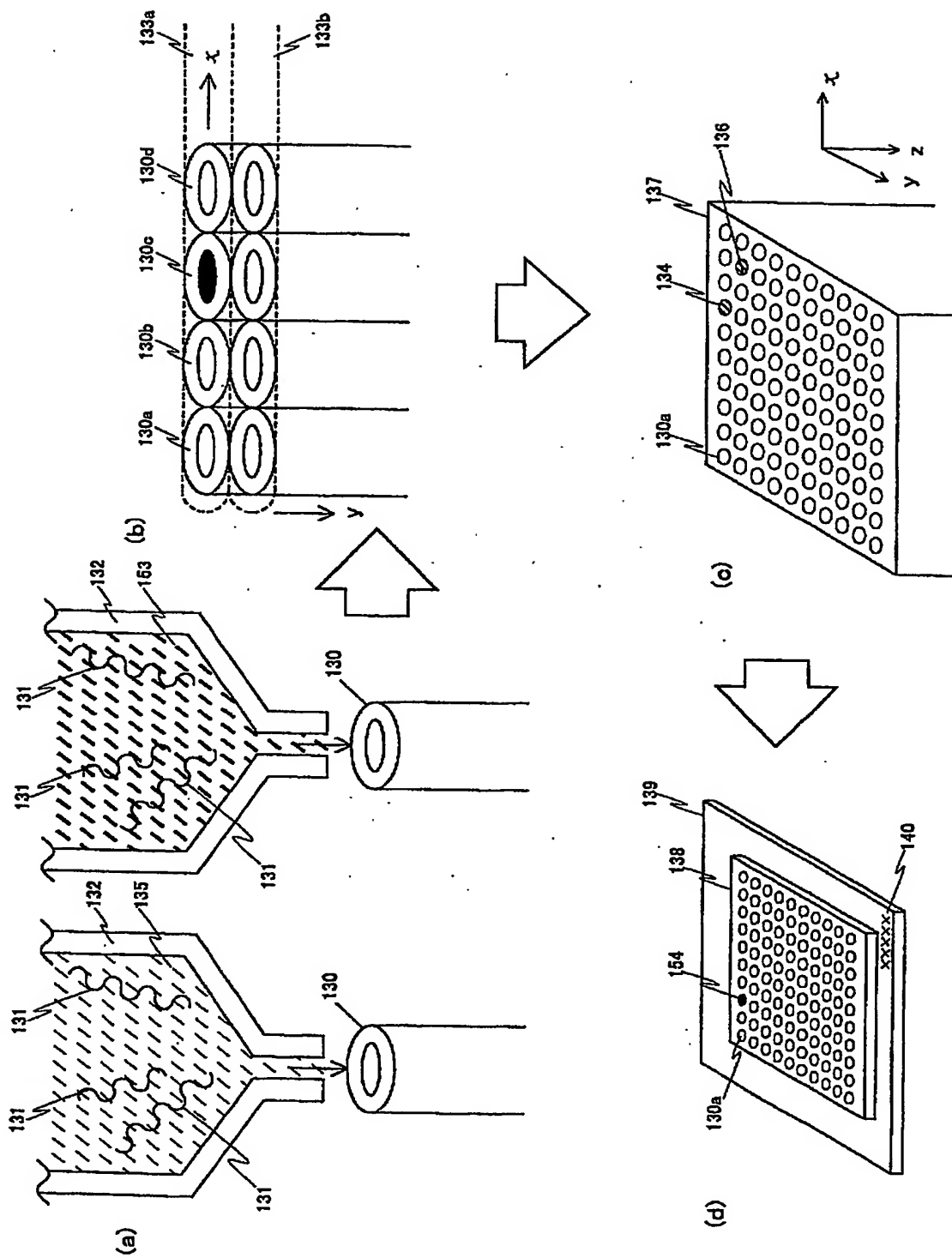
【図 3 2】



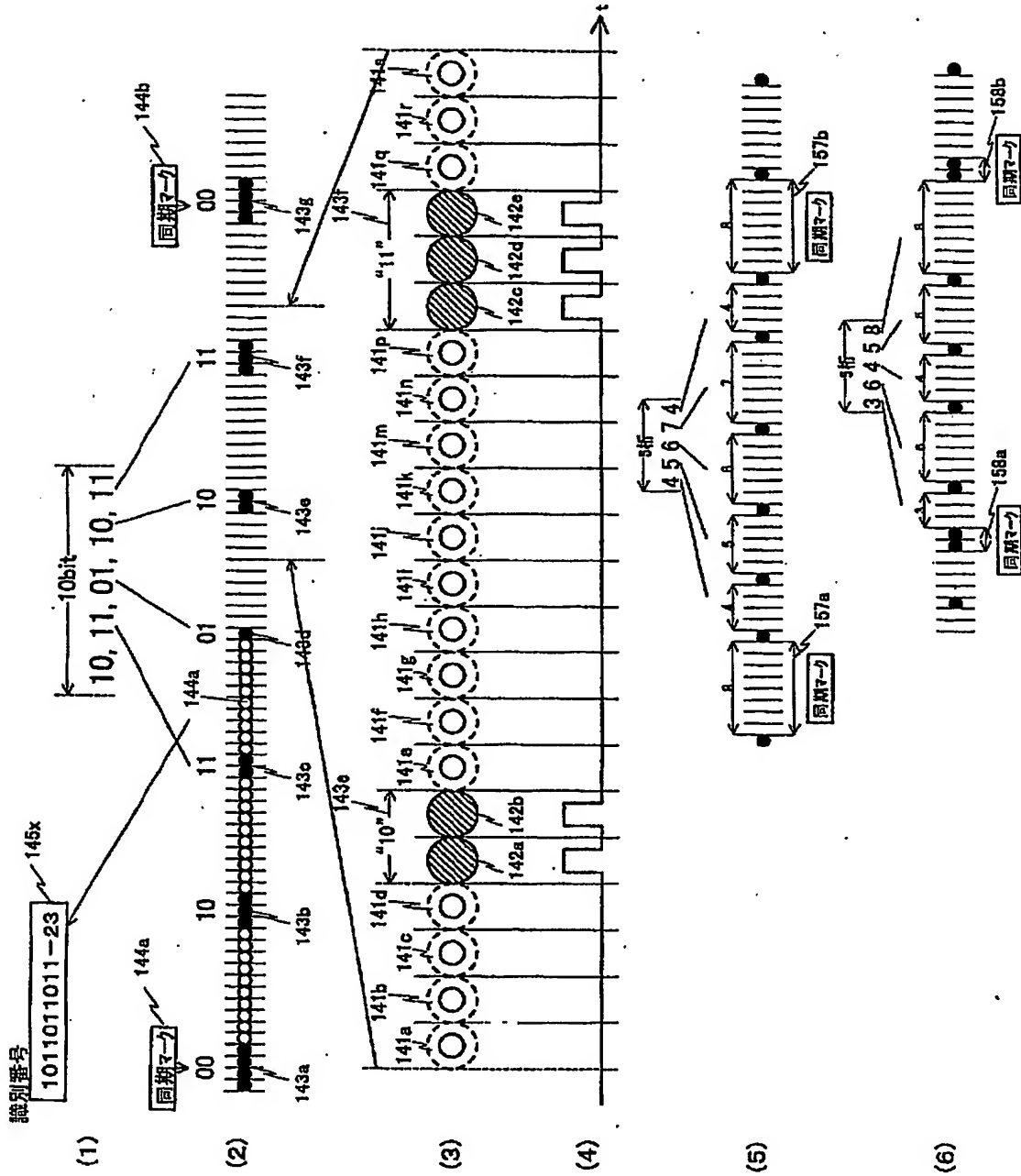
【図 33】



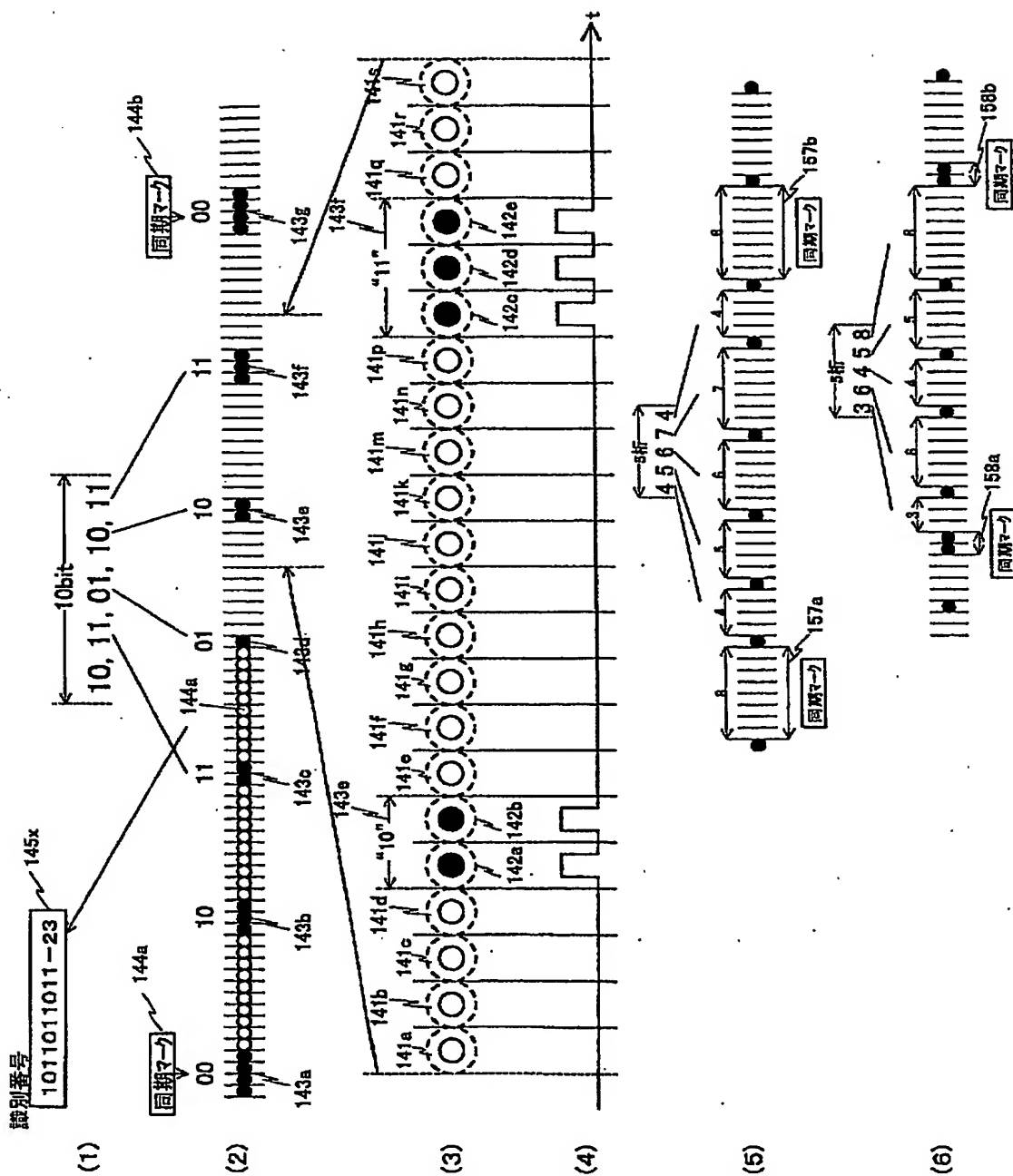
【図 34】



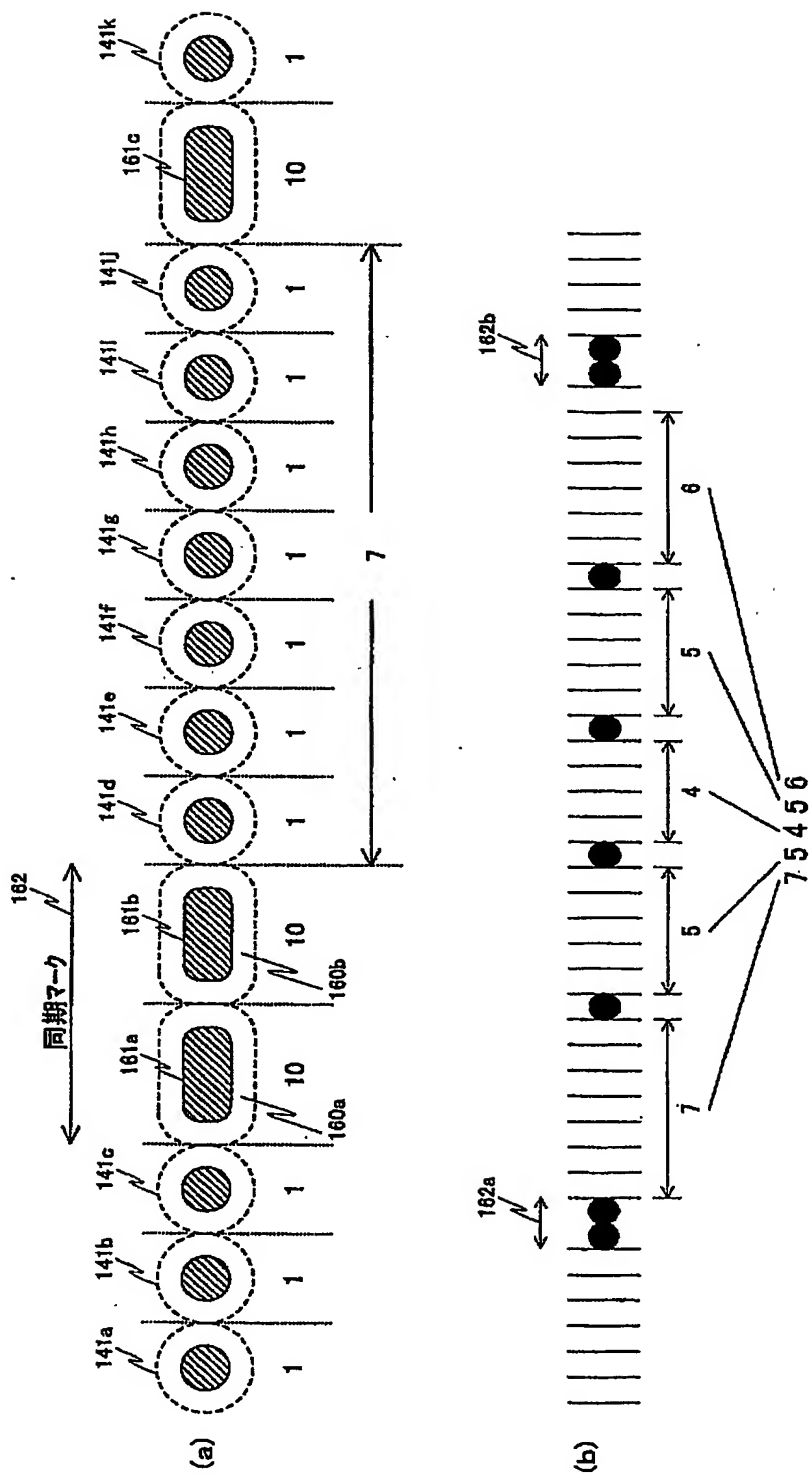
【図 35】



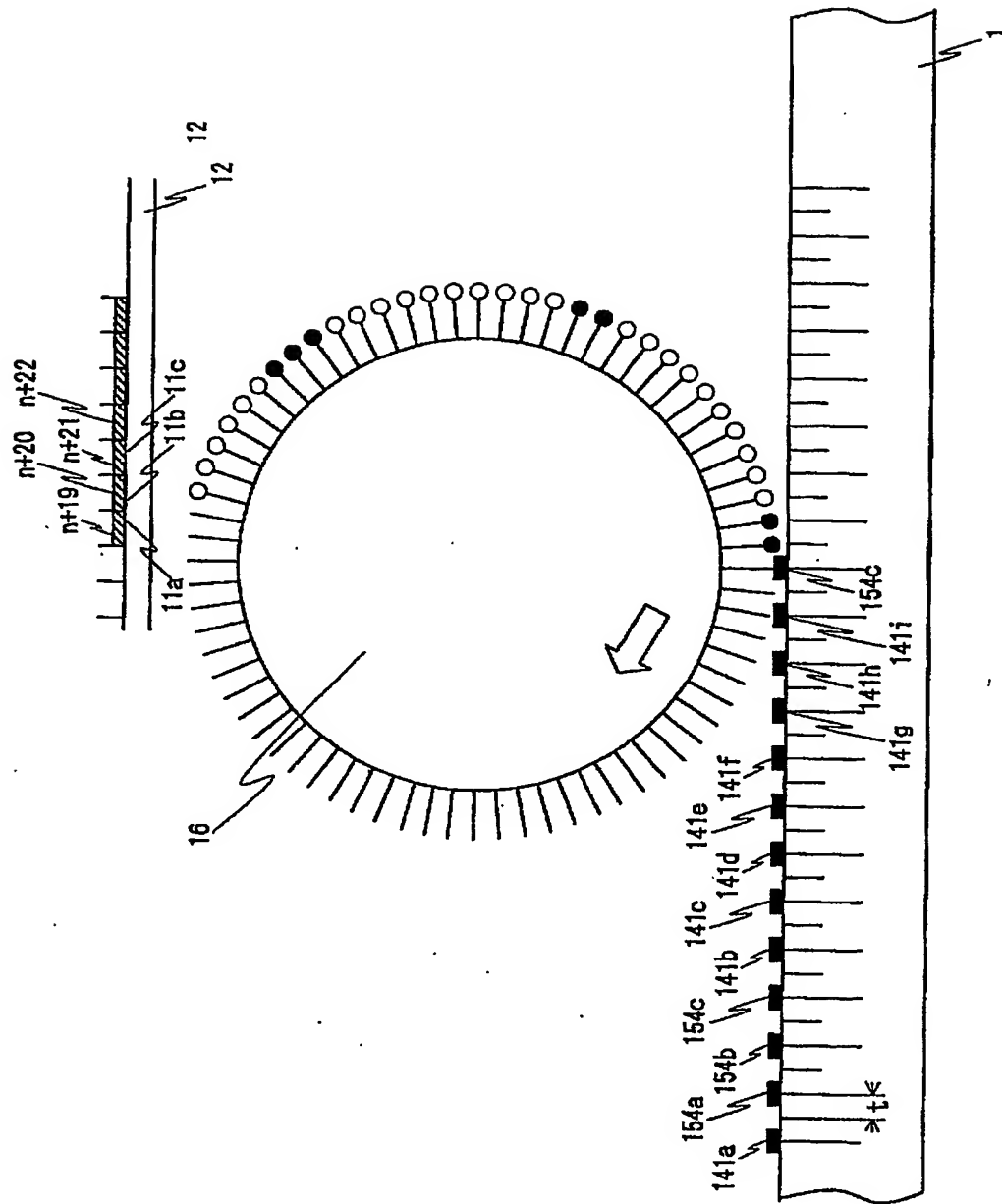
【図 36】



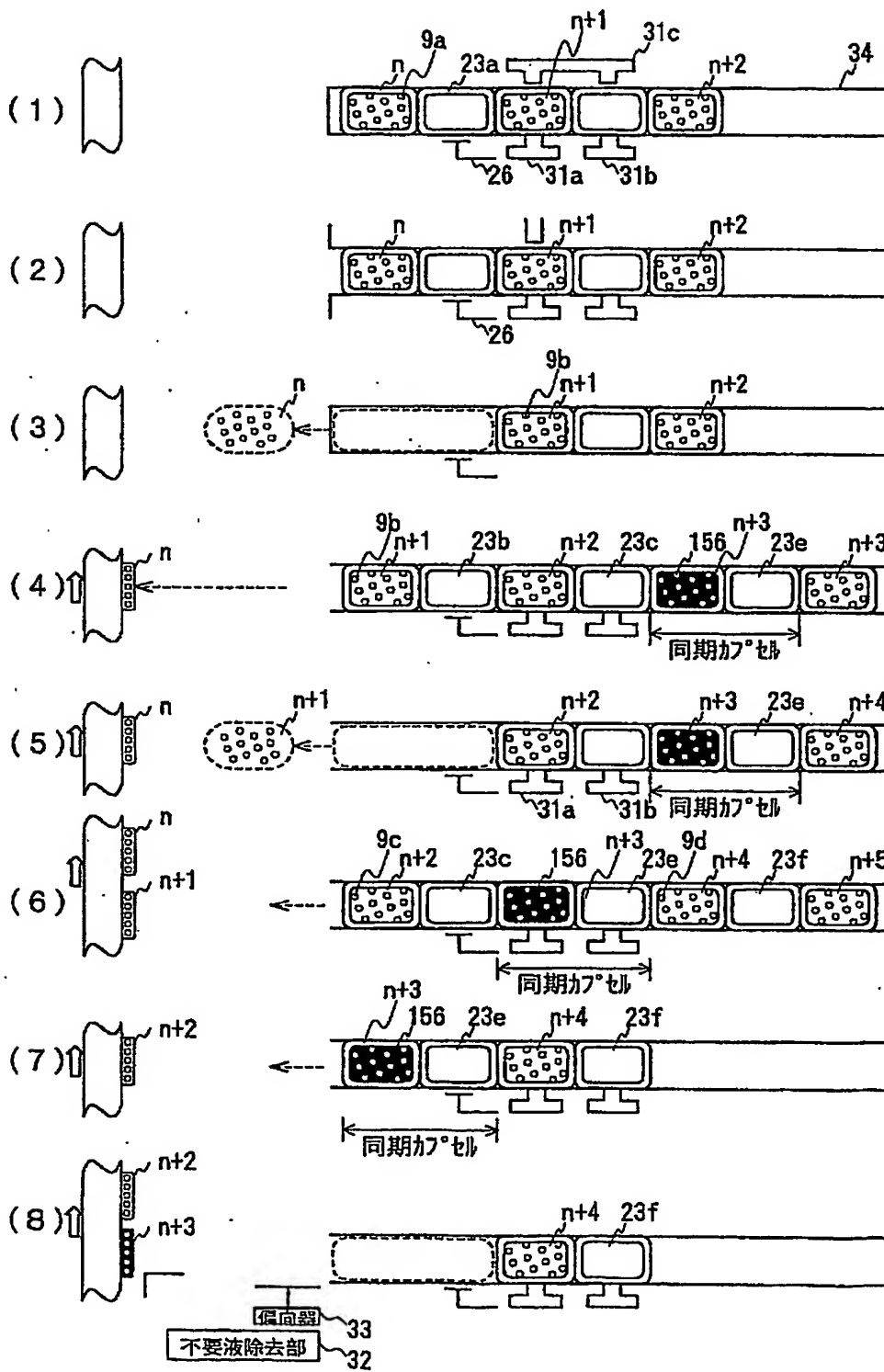
【図 37】



【図 38】



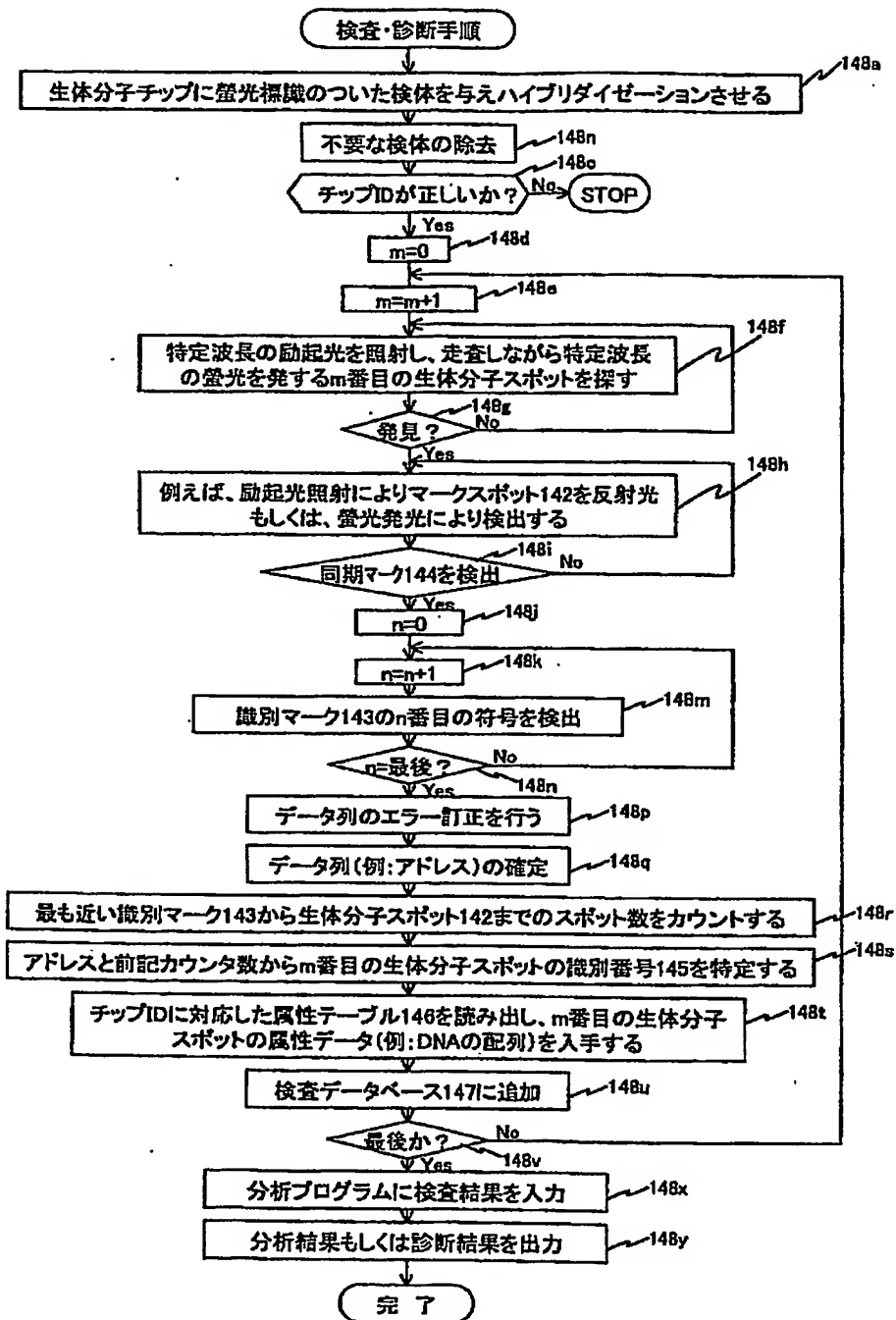
【図 3 9】



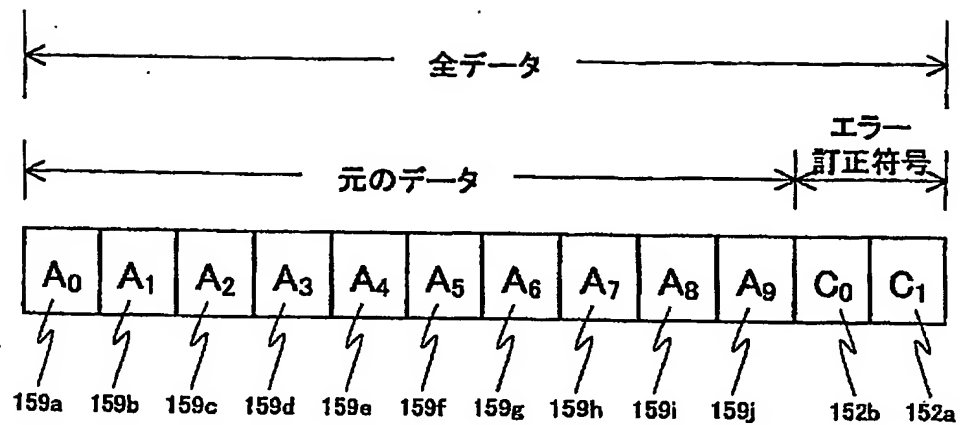
【圖 40】

識別番号		グループ属性	
アドレス	番号	(DNA)配列	
1011011011	23	ATGA.....	

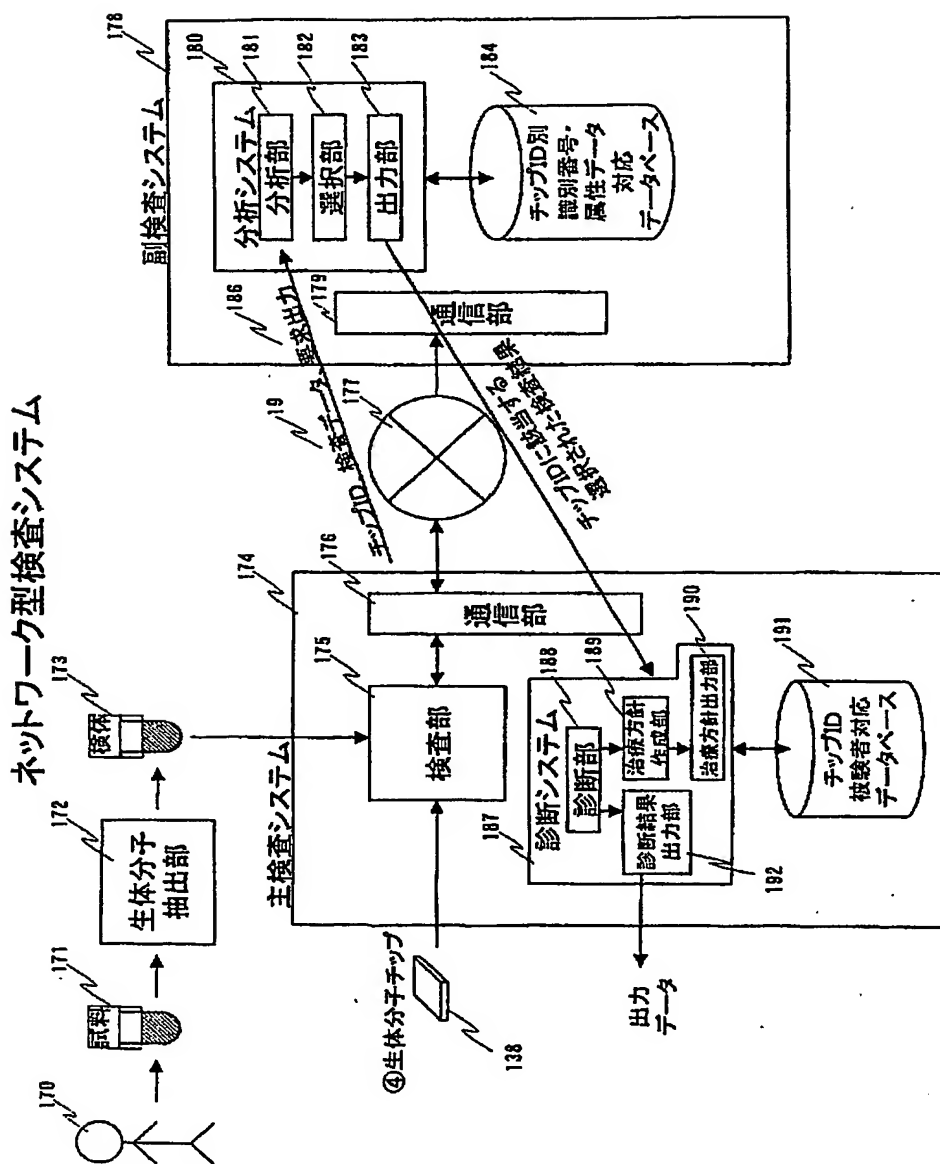
【図 41】



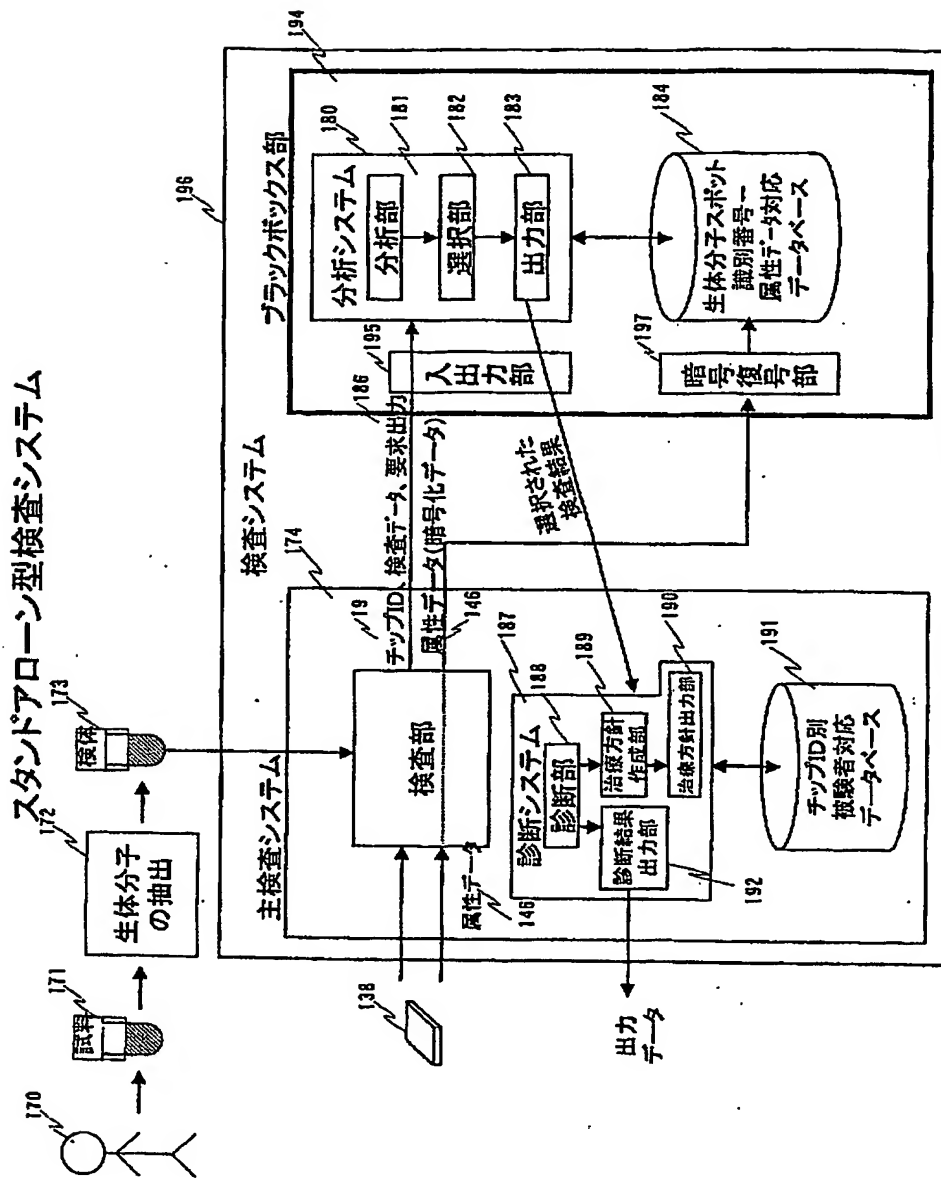
【図 4 2】



【図 4 3】



【図 4 4】



【図 45】

分析結果

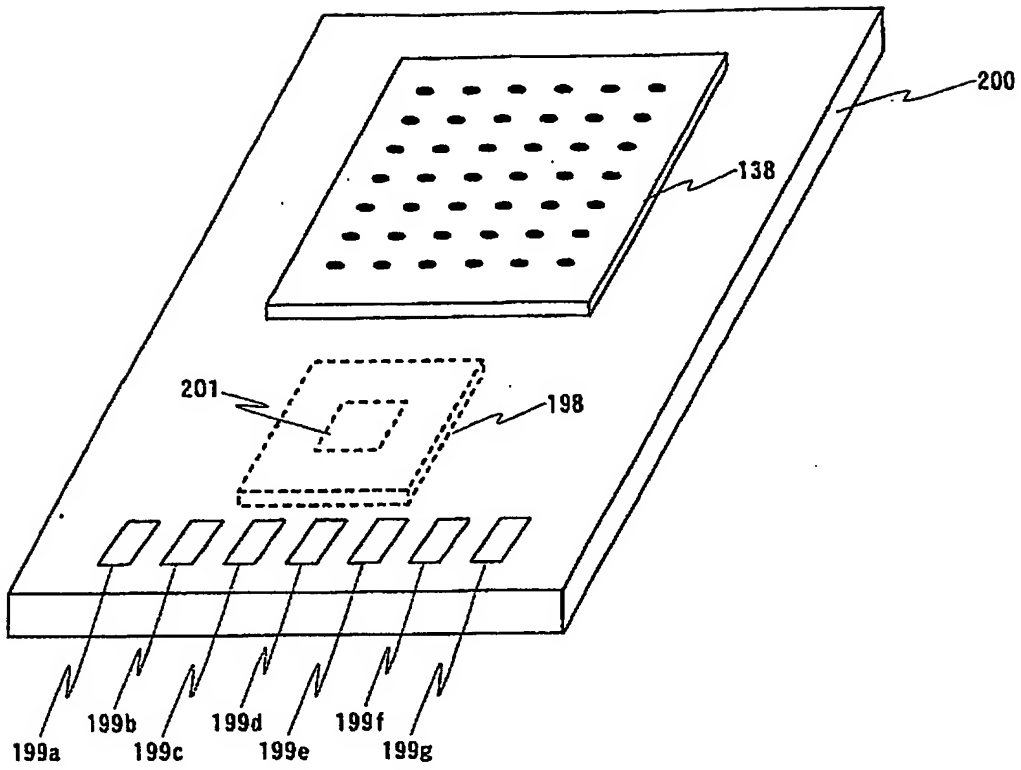
183

184

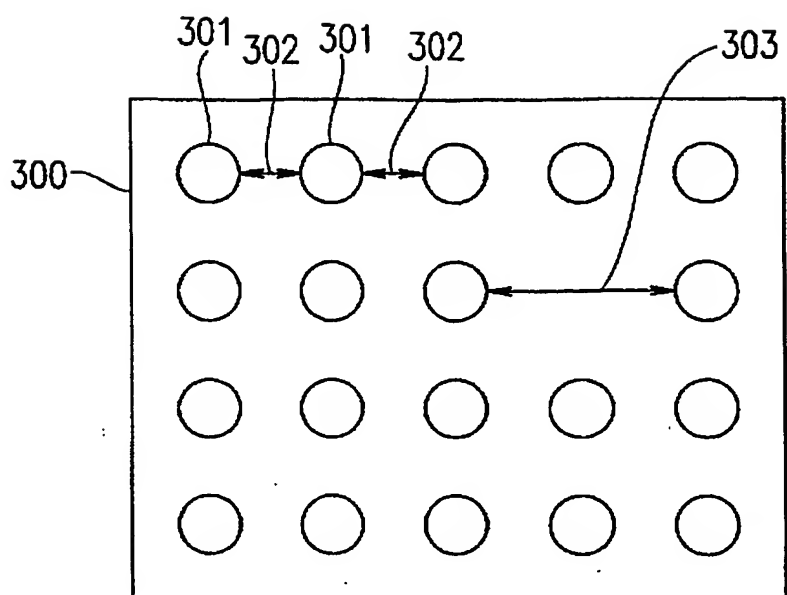
185

	遺伝子番号	遺伝子属性	選択出力
1	遺伝子 A	疾病 a に関する情報	出力
2	遺伝子 B	疾病 b に関する情報	
3	遺伝子 C	疾病 c に関する情報	
4	遺伝子 D	疾病 a に関する情報	出力
5	遺伝子 E	疾病 d に関する情報	
6	遺伝子 F	疾病 e に関する情報	
7	遺伝子 G	疾病 a に関する情報	出力
8	遺伝子 H	疾病 b に関する情報	

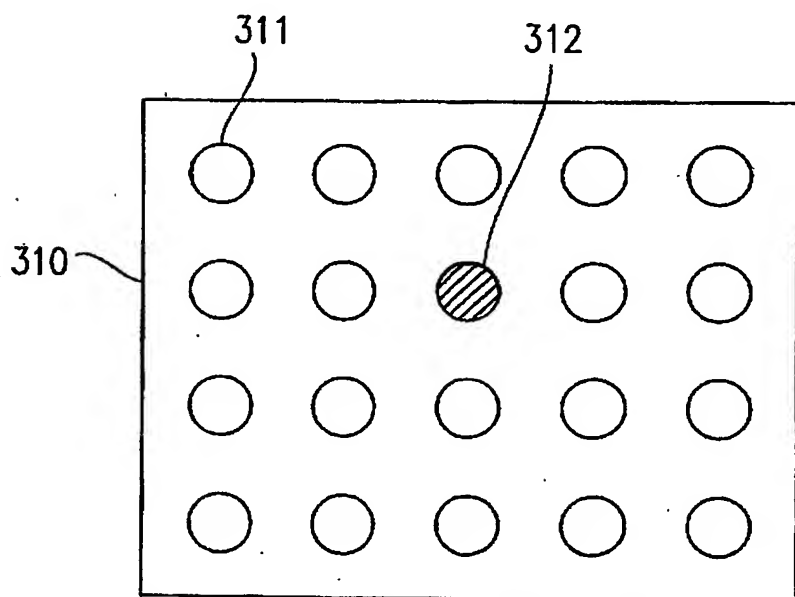
【図 4 6】



【図 4 7】



【図 4 8】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

本発明は、検査用のDNA断片を複数個配置したDNA基板を検査する検査装置において、絶対精度必要な構成をなくすことを目的とする。

【解決手段】

上記課題は、本発明は、特定の種類の生体分子（たとえば、DNAなど）が集合された生体分子スポットが基板上に複数個形成された基板であって、前記DNAスポットのパターンもしくは配置を特定データに応じて変化させることにより前記特定データの情報が記録されている基板を備えたものを提供することにより、解決された。

【選択図】 図47

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2002-133284
受付番号	50200660458
書類名	特許願
担当官	小松 清 1905
作成日	平成14年 6月11日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】

000005821

【住所又は居所】

大阪府門真市大字門真1006番地

【氏名又は名称】

松下電器産業株式会社

【代理人】

申請人

【識別番号】

100078282

【住所又は居所】

大阪府大阪市中央区城見1丁目2番27号 クリスタル
タワー15階

【氏名又は名称】

山本 秀策

【代理人】

【識別番号】

100062409

【住所又は居所】

大阪府大阪市中央区城見1丁目2番27号 クリ
スタルタワー15階 山本秀策特許事務所

【氏名又は名称】

安村 高明

【代理人】

【識別番号】

100107489

【住所又は居所】

大阪府大阪市中央区城見一丁目2番27号 クリスタル
タワー15階 山本秀策特許事務所

【氏名又は名称】

大塩 竹志

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000005821]

1. 変更年月日 1990年 8月28日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府門真市大字門真1006番地

氏 名 松下電器産業株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.